ČIMBENICI SMRTNOSTI I POBOLIJEVANJA NOVOROĐENČADI VRLO MALE RODNE MASE

Kardum, Darjan

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:377251

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Darjan Kardum

ČIMBENICI SMRTNOSTI I POBOLIJEVANJA NOVOROĐENČADI VRLO MALE RODNE MASE

Doktorska disertacija

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Darjan Kardum

ČIMBENICI SMRTNOSTI I POBOLIJEVANJA NOVOROĐENČADI VRLO MALE RODNE MASE

Doktorska disertacija

Osijek, 2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Boris Filipović - Grčić

Komentor rada: doc. dr. sc. Andrijana Müller

Rad ima 110 stranica.

Predgovor radu

Zahvaljujem svom mentoru **prof. dr. sc. Borisu Filipoviću – Grčiću** na prihvaćanju mentorstva, savjetima, prije svega onim životnim, te znanju i poticaju u izradi ovog istraživanja.

Zahvaljujem svojoj komentorici **doc. dr. sc. Andrijanu Müller** na angažmanu oko izrade teme, savjetima i prijedlozima za poboljšanje istraživanja. Također, hvala joj na trudu koji ulaže u poboljšanje ishoda naše novorođenčadi.

Velika zahvala **Kristini Kralik, prof.** na pomoći tijekom statističke analize podataka, na beskrajnoj strpljivosti, dostupnosti te ohrabrenju.

Također, zahvaljujem svim voditeljima Odjela i Zavoda u kojima je provođeno istraživanje (**prof. dr. sc. S. Dessardo, mr. sc. B. Peter, prim. M. Milevoj-Ražem, dr. M. Jašić, mr. sc. S. Čubelić, dr. sc. M. Jurković, dr. V. Barna, dr. Ž. Nakić, dr. V. Varžić, prim. mr. sc. V. Drkulec, dr. I. Krajinović**) na spremnosti da podjele rezultate svoga rada. Hvala im na gostoprimstvu kada sam boravio kod njih te prikupljao podatke.

Zahvaljujem i kolegicama s Zavoda za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, KBC Osijek (**dr. Mirna Sipl, dr. Gordana Lukić, dr. Hana Dobrić, prof. dr. sc. Vesna Milas, dr. Monja Gverijeri Gabrić**) koje su odrađivale rovovski posao dok sam radio na doktorskoj disertaciji.

Hvala mojim roditeljima **Mladenu** i **Ružici,** te bratu **Vedranu** na prekrasnom i bezbrižnom djetinjstvu. Također, veliko hvala mojim roditeljima na svoj ljubavi i potpori tijekom svih godina školovanja, a i kasnije.

Posebno zahvaljujem mojoj obitelji, supruzi **Željki**, te sinovima **Benjaminu** i **Mateju**. Hvala vam na strpljenju, razumijevanju i ljubavi u svim trenucima kada smo zajedno i kada smo odvojeni dežurstvima, edukacijama, kongresima, predavanjima i ostalim obavezama koje uključuju i izradu ovog doktorata.

Doktorat posvećujem mojim sinovima, **Benji** i **Mateju**!

Sadržaj

Popis kratica……..IV

1. Uvod……..…...1

1.1. Povijest praćenja ishoda novorođenčadi vrlo male rodne mase…….....1

1.2. Čimbenici smrtnosti i pobolijevanja novorođenčadi vrlo male rodne mase…….....2

1.2.1. Gestacijska dob……..2

1.2.2. Rodna masa……5

1.2.3. Spol novorođenčeta…….....6

1.2.4. Razina zdravstvene ustanove poroda i zdravstvene ustanove liječenja……..6

1.2.5. Metoda začeća……...9

1.2.6. Višeplodna trudnoća……..9

1.2.7. Preeklampsija majke tijekom trudnoće……...10

1.2.8. Korioamnionitis……..……11

1.2.9. Prenatalna primjena kortikosteroida……13

1.2.10. Način poroda…….……14

1.2.11. Stabilizacija u rađaonici……15

1.2.12. Primjena surfaktanta……..16

1.2.13. Ocjena vitalnosti po porodu (Apgar zbroj)…….……17

1.3. Praćenje smrtnosti i pobolijevanja novorođenčadi vrlo male rodne mase…….……18

1.3.1. Neonatalni zbrojevni sustavi početne težine bolesti……18

1.3.2. Smrtnost do otpusta iz bolnice……22

1.3.3. Bronhopulmonalna displazija……..23

1.3.4. Neurološko oštećenje……...24

1.3.5. Retinopatija prematuriteta……...25

2. Hipoteza……..……...27

3. Ciljevi istraživanja……..……...28

4. Ispitanici i postupci……...……29

4.1 Etička načela……29

4.2 Ustroj studije……29

4.3 Ispitanici……..29

4.4. Postupci……..30

4.5. Statistički postupci……..33

5. Rezultati……35

5.1. Ishodi i obilježja novorođenčadi vrlo male rodne mase uključenih u razvoj novog zbrojevnog sustava početne težine bolesti……..……...35

5.2. Smrtnost do otpusta iz bolnice……37

5.2.1. Smrtnost do otpusta iz bolnice i čimbenici rizika iz perinatalnog razdoblja……37

5.2.1.1. Smrtnost do otpusta iz bolnice i gestacijska dob……...37

5.2.1.2. Smrtnost do otpusta iz bolnice i rodna masa……..40

5.2.1.3. Smrtnost do otpusta iz bolnice i klinički indeks rizika za novorođenčad…..……..……42

5.2.1.4. Smrtnost do otpusta iz bolnice i ostali perinatalni čimbenici rizika……..43

5.3. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti……..46

5.3.1. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i smrtnost do otpusta iz bolnice……....47

5.3.2. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i bronhopulmonalna displazija……..51

5.3.3. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i neurološko oštećenje……...58

5.3.4. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i retinopatija prematuriteta……64

6. Rasprava……..…...70

6.1. Osvrt na ishode liječenja novorođenčadi vrlo male rodne mase……71

6.1.1. Smrtnost do otpusta iz bolnice……..…71

6.1.2. Bronhoplumonalna displazija…….….72

6.1.3. Neurološko oštećenje…….…..74

6.1.4. Retinopatija prematuriteta……..….75

6.2. Klinički indeks rizika za novorođenčad (CRIB), preživljenje do otpusta iz bolnice i pobolijevanje novorođenčadi vrlo male rodne mase……..……..…….76

6.3. Usporedba novog zbroja početne težine bolesti i kliničkog indeks rizika za novorođenčad (CRIB)……..……...…….78

7. Zaključci ……...…79

8. Sažetak……..….80

9. Summary…….……..81

10. Literatura…….…82

11. Životopis……..…...107

12. Prilozi……....110

Popis kratica

AAP	Američka akademija pedijatara (prema engl. "*American Academy of Pediatrics*")
ACOG	Američki kolegij opstetričara i ginekologa (prema engl. "*American College of Obstetricians and Gynecologists*")
APK	antenatalna primjena kortikosteroida
AUC	površina ispod krivulje (prema engl. *area under the curve*)
BPD	bronhopulmonalna displazija (prema engl. *bronchopulmonary dysplasia*)
CI	interval pouzdanosti (prema engl. *confidence interval*)
CPAP	kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (prema engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)
CRIB II	ažurirani Klinički indeks rizika za novorođenčad (prema engl. *updated Clinical Risk Index for Babies*
CRIB	Klinički indeks rizika za novorođenčad (prema engl. *Clinical Risk Index for Babies*)
CT	kompjuterizirana tomografija (prema engl. *computed tomography*)
FiO2	koncentracija kisika u udahnutom volumenu
GD	gestacijska dob ili dob trudnoće (prema engl. *gestational age*)
HFOV	visoko frekventna oscilatorna ventilacija (prema engl. *high-frequency oscillatory ventilation*)
ICROP	međunarodna klasifikacija retinopatije prematuriteta (prema engl. "*The International Classification of Retinopathy of Prematurity*")
IGF – 1	inzulinu sličan faktor rasta (prema engl. *Insulin - like growth factor 1*)
iNO	inhalirani dušični oksid (prema engl. *inhaled nitric oxide*)
INSURE	tehnika primjene surfaktanta (prema engl. "*INtubation-SURfactant-Extubation*")
IVH	intraventrikularna hemoragija (prema engl. *intraventricular hemorrhage*)

KBC	Klinički bolnički centar
LISA	tehnika primjene surfaktanta (prema engl. "*Less Invasive Surfactant Administration*")
MPO	medicinski potpomognuta oplodnja
MRI	magnetska rezonancija (prema engl. *magnetic resonance imaging*)
NEC	nekrotizirajući enterokolitis (prema engl. *necrotising enterocolitis*)
NICHHD	Nacionalni institut za dječje zdravlje i ljudski razvoj (prema engl. "*National Institute of Child Health and Human Development*")
NICHD	procjena Nacionalnog instituta za zdravlje djeteta i ljudski razvoj (prema engl. *National Institute of Child Health And Human Development score)*
NIH	Nacionalni zavodi za zdravstvo (prema engl. "*National Institutes of Health*")
NMPI	Prognostički indeks novorođenačkog mortaliteta (prema engl. *Neonatal Mortality Prognostic Index)*
NTISS	nacionalni sustav bodovanja terapijskih intervencija (prema engl. *National Therapeutic Intervention Scoring System)*
NVMRM	novorođenče vrlo male rodne mase (prema engl. *very low birth weight neonate*)
OR	omjer izgleda (prema engl. *odds ratio*)
pCO2	parcijalni tlak ugljičnog dioksida
PMD	postmenstrualna dob
PREM	mjera za procjenu rizika prijevremenog poroda (prema engl. *Prematurity risk evaluation measure score*)
PVL	periventrikularna leukomalacija (prema engl. *periventricular leucomalatia*)
RDS	respiratorni distres sindrom (prema engl. *respiratory distress syndrome*)
RM	rodna masa
ROC	statistička analiza (prema engl. *Receiver Operating Characteristic Curve*)
ROP	retinopatija prematuriteta (prema engl. *retinopathy of prematurity*)
SAD	Sjedinjene Američke Države

SNAP – PE	ocjena neonatalne akutne fiziologije (prema engl. *Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension*)
SNAP	ocjena neonatalne akutne fiziologije (prema engl. *Score for Neonatal Acute Physiology*)
SpO2	postotak zasićenja hemoglobina kisikom

1. Uvod

1.1. Povijest praćenja ishoda novorođenčadi vrlo male rodne mase

Povijest praćenja ishoda novorođenčadi ovisno o rodnoj masi započeo je finski pedijatar Arvo Ylppö (1887.–1992.) publikacijom svoje tri klasične monografije 1919. godine o fiziologiji, rastu, kliničkim značajkama i ishodima nedonoščadi (1). Ballowitz o njemu izvještava: „*Njegovo znanje o raznim laboratorijskim i patoanatomskim metodama je bilo zapanjujuće, ali je uvijek ostao liječnik koji je blizu svojim pacijentima. O najmanjoj nedonoščadi je često osobno brinuo. Hranio ih je satima, kap po kap. Svojom pedantnom brigom postigao je – bez inkubatora, respiratora ili antibiotika – najbolje preživljenje u svijetu u tom periodu*“ (2). U toj istoj ustanovi, Kaiserin Auguste Victoria Haus, mortalitet nedonoščadi nije smanjen u odnosu na njegovo vrijeme sve do 1972. godine (2). 1920. godine mortalitet novorođenčadi u Finskoj je bio 10 %. Do njegove smrti 1992. godine u dobi 104 godine, mortalitet je pao na 0.6 %, što je bila jedna od najmanjih stopa u svijetu (3). Zamijenio je filozofiju „prirođene slabosti“ terminom „nedonošče“ kojom je definirao novorođenčad rodne mase ispod 2500 g (4).

Boljim preživljenjem novorođenčadi rodne mase ispod 1500 g, 1970-ih i 1980-ih za ovu se novorođenčad počinje koristiti termin „novorođenče vrlo male rodne mase“ (prema eng. „*very low birth weight neonate*“) radi lakšeg definiranja problema i praćenja ove skupine novorođenčadi. (5) Napretkom tehnologije, razumijevanjem fiziologije i patologije (6, 7) kao i razvojem specifične terapije surfaktantom (8), poboljšano je preživljenje novorođenčadi rodne mase ispod 1000 g. 1990-ih je ova skupina novorođenčadi označena pojmom „novorođenče izrazito male rodne mase“ (prema eng. „*extremely low birth weight neonate*“) (9). Zadnjih godina u upotrebi je i termin „novorođenče nevjerojatno male rodne mase“ (prema engl. "*incredibly low birth weight neonate*“) za novorođenčad rodne mase < 750 g (10).

Unatoč boljem preživljenju novorođenčadi vrlo male rodne mase (< 1500 g), učestalost njihova rađanja nije se mijenjala, a u nekim razvijenim zemljama poput SAD-a je čak i povećana (11). Neuspjeh u smanjenju prijevremenih poroda objašnjava se raznim čimbenicima: neučinkovitim prenatalnim praćenjem, povećanjem broja trudnoće koje su rezultat medicinskki potpomognute oplodnje, povećanjem udjela majki niske i visoke dobi i povećanjem pojavnosti medicinski indiciranih prijevremenih poroda. Ostali čimbenici koji utječu na povećanu

učestalost rađanja ove skupine novorođenčadi su socioekonomski status, nepovoljne navike, te bolesti majke (12).

Iako novorođenčad vrlo male rodne mase čini samo oko 14 % svih prijevremenih poroda (13), ona su od velikog javnozdravstvenog značaja zbog visokog rizika mortaliteta i morbiditeta tijekom života. Ovi morbiditeti uključuju probleme tijekom razvoja, cerebralnu paralizu, kognitivno zaostajanje, sljepoću i gluhoću (13, 14). Stoga je važno smanjiti rizik od nepovoljnih ishoda i poboljšati kvalitetu života ove novorođenčadi. Preživljenje i pobolijevanje novorođenčadi vrlo male rodne mase je stoga jedan od indikatora kvalitete perinatalne zdravstvene zaštite (15).

1.2. Čimbenici smrtnosti i pobolijevanja novorođenčadi vrlo male rodne mase

1.2.1. Gestacijska dob

Nekoliko je definicija potrebno razjasniti prilikom analize ishoda novorođenčadi vrlo male rodne mase. Dob trudnoće ili gestacijska dob se definira kao dob fetusa u trajanju trudnoće u tjednima, što se mjeri od prvog dana zadnje menstruacije, a bilježi se u dosegnuti zadnji kompletni tjedan trudnoće. Naprimjer, novorođenče koje se rodi u 32. tjednu i 4 dana gestacije definira se kao novorođenče rođeno u 32. tjednu gestacije (16). Termin poroda se definira vremenskim razdobljen i računa se tako da se 40 tjedana trudnoće nadoda na prvi dan zadnje menstruacije i koristi se za procjenu dana poroda djeteta (16). Postmenstrualna dob (PMD) je vrijeme koje je proteklo od prvog dana zadnje menstruacije te dana promatranja, a PMD se može izračunati na način da se gestacijskoj dobi po porodu pribroji vrijeme koje je proteklo do dana u kojem se dijete procjenjuje. Ovo se naziva i kronološka dob (17). Korigirana ili prilagođena dob opisuje djecu koja su rođena prijevremeno do treće godine života. Korigirana dob predstavlja dob djeteta od procijenjenog dana začeća. Terminskim porodom se smatra porod od 37. navršenog tjedna gestacije i 42. tjedna gestacije (17). Nedavno je od strane grupe pri Nacionalnom institutu za dječje zdravlje i ljudski razvoj (prema engl. "*National Institute of Child Health and Human Development*") predloženo podgrupiranje poroda između 37. i 42. tjedna gestacijske dobi i to tako da se djeca rođena od 37. do 39. tjedna trudnoće definiraju kao „rana terminska novorođenčad“ (18).

Prijevremeni porod se definira kao svaki porod prije 37. tjedna gestacije ili porod prije 259. dana od prvog dana zadnje menstruacije (19). Prijevremeni porod se također dijeli po podgrupama ovisno o gestacijskog dobi. „Kasna nedonoščad“ su ona novorođenčad koja su rođena od 34. do 37. tjedna gestacije. „Umjereno prijevremeno rođena novorođenčad“ su ona koja su rođena između 32. tjedna gestacije i < 34. tjedna gestacije. „Vrlo prijevremena rođena novorođenčad“ su ona koja su porođena od 28. tjedna gestacije do 32. tjedna trudnoće. Ekstremno prijevremeno rođena novorođenčad su ona porođena < 28. tjedna trudnoće (18).

Porodom živog djeteta se smatra kompletna ekspulzija ili ekstrakcija produkta ljudskog začeća, neovisno o dobi trudnoće, ukoliko nakon takve ekspulzije novorođenče udahne ili pokaže druge znakove života, poput kucanja srca ili pulzacija pupkovine. Kada se promatra porod živog djeteta, u obzir se ne uzima činjenica je li pupkovina podvezana ili je dijete još spojeno na posteljicu. Respiracije treba jasno razlikovati od slabih respiratornih pokreta ili agonalnih udisaja. Otkucaje srca treba jasno razdijeliti od prolaznih srčanih kontrakcija. “Fetalna smrt“ se odnosi na činjenicu da nakon ekspulzije ili ekstrakcije fetus ne diše i ne pokazuje ikakve druge znakove života poput kontrakcija srca ili pulzacije pupkovine (19).

Terminom "sposobnost za preživljenje" (prema engl. "*viability*") definira se ona gestacijska dob kod koje postoji 50 % šansa za preživljenje uz ili bez medicinske njege. (20) Sposobnost za preživljenje u razvijenim zemljama je između 22. i 24. tjedna gestacijske dobi, dok je šansa za preživljenje u slabo razvijenim zemljama bliža gestacijskoj dobi od 34 tjedna (20).

Suvremeni podaci o smrtnosti i pobolijevanju specifični za pojedinu populaciju moraju biti poznati (21). Kako incidencija većine novorođenačkih patologija znatno varira ovisno o gestacijskoj dobi, razlika između jednog ili dva tjedna trudnoće značajno utiče na preživljenje i pojavnost morbiditeta unutar neke populacije novorođenčadi vrlo male rodne mase (21). Ipak procjena poboljevanja za svako novorođenče je preciznija kada se koriste i drugi parametri osim gestacijske dobi (22). Unatoč tome, gestacijska dob ostaje najvažniji pojedinačni čimbenik u predviđanju smrtnosti i poboljevanja novorođenčadi vrlo male rodne mase (23).

Napredak u perinatalnoj i neonatalnoj medicini tijekom zadnja dva desetljeća značajno je smanjio smrtnost i pobolijevanje u novorođenčadi vrlo male rodne mase (24). U Švedskoj je jednogodišnje preživljenje novorođenčadi rođene između 22. i 26. tjedna gestacije u razdoblju između 2004. i 2007. godine doseglo 70 %, a raspon je bio od 9.8 % za djecu gestacijske dobi 22 tjedna, do 85 % za djecu gestacijske dobi 26 tjedana. (25) Preživljenje novorođenčadi u Japanu do otpusta iz bolnice je 2005. godine bilo 34.0 % za djecu gestacijske dobi 22 tjedna,

54.2 % za djecu gestacijske dobi 23 tjedna i 76.6 % za novorođenčad gestacijske dobi 24 tjedna (26).

Među 368,055 novorođenčadi rođene u Švicarskoj između 2000. i 2004. godine, 3083 (0.8 % svih poroda) je rođeno između 23. i 32. tjedna gestacije. U analizu ishoda je uključeno 2896 novorođenčadi koja je zaprimljena u neonatalne jedinice intenzivnog liječenja. Analiza je uključivala osim mortaliteta i sekundarne ishode, uključujući bronhopulmonalnu displaziju, intrakranijska krvarenja, periventrikularnu cističnu leukomalaciju, nekrotizirajući enterokolitis i otpust bez većih komplikacija. Medijan gestacijske dobi je bio 29 tjedana (interkvartilni raspon, (IQR) 27 - 30)). Medijan rodne mase je bio 1180 g (IQR 900 – 1490 g). Preživljenje do otpusta iz bolnice za cijelu kohortu je iznosilo 86 % (2503/2896). Mortalitet je bio sličan za novorođenčad ženskog, 14 % (219/1556) i muškog spola 13 % (174/1339). Mortalitet djece rođene ispod 32. tjedna gestacije je bio 19 %. Stopa mortaliteta za novorođenčad porođenu u 23. tjednu gestacije je iznosila 95 %, te se smanjivala ovisno o gestacijskoj dobi do samo 3 % za novorođenčad rođenu u 31. tjednu gestacijske dobi. Između 23. i 26. tjedna gestacijske dobi sveukupno smanjenje mortaliteta je iznosilo 23 % za svaki dodatni tjedan gestacijske dobi, što odgovara 3 % manjem mortalitetu za svaki dan dužeg trajanja trudnoće. Šansa za smrtni ishod je padala 66 % za svaki dodatni tjedan gestacije dobi. Između 27. i 31. tjedna gestacije, mortalitet se smanjivao za 5 % za svaki dodatni tjedan gestacije, a šansa za smrtni ishod se smanjivala 40 % za svaki dodatni tjedan gestacije dobi (21).

Preživljenje do otpusta iz bolnice bez značajnijeg morbiditeta iznosilo je 66 %. Incidencija novorođenčadi koji su otpušteni bez značajnijeg morbiditeta je bila 2 % u 23. tjednu gestacije, 59 % u 27. tjednu GD i 89 % u 31. tjednu GD. Udio djece otpuštene bez značajnijeg morbiditeta je rastao za svaki tjedan gestacijske dobi. Udio je rastao gotovo linearno, te je iznosio sveukupno 11 % za svaki tjedan gestacijske dobi (GD). 8 % novorođenčadi je imalo 3. ili 4. stupanj intrakranijskog krvarenja, 2.4 % je imalo periventrikularnu leukomalaciju, 3 % je imalo nekrotizirajući enterokolitis a 11 % je imalo umjernu ili tešku bronhopulmonalnu displaziju. Stopa bronhopulmonalne displazije (BPD), intraventrikularne hemoragije (IVH) i nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEC) smanjivala se s većom gestacijskoj dobi. Stopa BPD-a se smanjivala 5 % za svaki dodatni tjedan gestacije nakon 25 tjedana GD. Stopa IVH se smanjivala za 3.5 % za svaki tjedan gestacije. Stopa NEC-a se smanjivala za 1 % za svaki tjedan gestacije nakon 24. tjedna gestacije. Stopa periventrikularne leukomalacije (PVL) je minimalno varirala tijekom svih gestacijskih dobi (21).

U analizi ishoda novorođenčadi rođene < 32. tjedna gestacijske dobi u 10 europskih regija nađene su velike varijacije u ishodima. Ukupno preživljenje je iznosilo 58.5 % (raspon 47.9 – 74.9 %) (27).

1.2.2. Rodna masa

Rodna masa (RM) i gestacijska dob (GD), sami ili u kombinaciji, su često korišteni kao prediktori ishoda u novorođenčadi vrlo male rodne mase (28 - 30). Ovo često može biti problematično, jer procjena GD nije uvijek pouzdana, pogotovo u majki u kojih se ne učini rani ultrasonografski pregled (31). Procjene koje se temelje na ultrasonografskom pregledu imaju grešku u procjeni gestacije od 4 dana između 12. i 14. tjedna gestacije (32), te 7 dana između gestacijske dobi od 14. do 22. tjedna (33). Greška u procjeni između 20. i 30. tjedna GD može biti čak do 2 tjedna (34). Stoga je rodna masa objektivniji alat za postnatalnu analizu ishoda u novorođenčadi vrlo male rodne mase (35, 36).

Stopa novorođenačke smrtnosti je najmanja u Singapuru (1,1 na 1000 živorođne novorođenčadi) (37). Najbolje preživljenje novorođenčadi porodne težine < 500 grama je u Japanu (26). U Japanu je ukupno preživljenje novorođenčadi vrlo male rodne mase porodne težine 400 – 500 g oko 40 %, a u novorođenčadi rodne mase 500 – 600 g prelazi 60 % (38). Shan i suradnici (39) su analizirali ishode 58004 novorođenčadi vrlo male rodne mase i gestacijske dobi < 32. tjedna, iz Australije, Novog Zelanda, Kanade, Izraela, Japana, Španjolske, Švicarske i Ujedinjenog Kraljevstva. Ukupna stopa mortaliteta do otpusta iz bolnice je iznosila 10 % (od 5 % u Japanu do 17 % u Španjolskoj).

U retrospektivnoj kohortnoj studiji koja je analizirala 19344 novorođenčadi vrlo male rodne mase (NVMRM) iz Japana (40) u vremenskom razdoblju od 2003. do 2008. godine nađeno je kako je došlo do značajnog smanjenja smrtnosti NVMRM tijekom ovog vremenskog razdoblja (2003. godine stopa smrtnosti je iznosila 10,8 %, a 2008. godine 8,7 %). Najveći utjecaj na smanjenje mortaliteta imalo je smanjenje mortaliteta u NVMRM od 501 do 750 g (25,6 % – 17,7 %). Također, nađena je povećana učestalost nekih morbiditeta, i to simptomatskog otvorenog duktus arteriozusa (omjer izgleda (OR) = 1,11 (95% interval pouzdanosti (CI) 1,09 – 1,13)); kasne insuficijencije nadbubrežne žlijezde OR = 1,21 (95% CI 1,17 – 1,26)); te nekrozitirajućeg enterokolitisa i intestinalne perforacije OR = 1,10 (95% CI 1,01 – 1,12). Međutim, smanjena je pojavnost teških oblika IVH, OR = 0,98 (95% CI 0,92 – 0,99).

1.2.3. Spol novorođenčeta

Poznavanje utjecaja spola novorođenčeta na ishode (smrtnost i pobolijevanje) je izuzetno ograničeno (41 - 43). Razlike u spolu su važne zbog hormonalnih, fizioloških i razvojnih razlika između novorođenčadi muškog i ženskog spola koje mogu dovesti do ishoda specifičnih za spol (44). Prethodne studije su pokazale kako je muški spol povezan s povećanim rizikom smrti do otpusta iz bolnice u novorođenčadi vrlo male rodne mase (45 - 47). Muška novorođenčad ima lošije respiratorne ishode, poput razvoja težeg RDS-a i BPD-a kao i veću učestalost IVH te ROP-a (41, 44, 48 - 51).

Kasnija produkcija surfaktanta i veća gustoća androgenih receptora u muških fetusa doprinose alveolarnom otporu i modulaciji pupanja alveola u fetalnim plućima (52 - 54), a ovi utjecaji mogu se nastaviti i pogoršati respiratorne ishode u muške novorođenčadi i nakon poroda. Ipak, čini se kako napretkom neonatalne intenzivne medicine razlike u smrtnosti i pobolijevanju među spolovima nestaju. (42, 55).

1.2.4. Razina zdravstvene ustanove poroda i zdravstvene ustanove liječenja

1970-ih godina opaženo je kako je dostupnost neonatalne intenzivne njege dovela do poboljšanja ishoda visokorizične prijevremeno rođene novorođenčadi i novorođenčadi sa životno ugrožavajućim kirurškim stanjima (56, 57). Mnoga od ovih poboljšanja ishoda nedonoščadi i novorođenčadi sa životno ugrožavajućim kirurškim stanjima povezuju sa primjenom koncepta regionaliziranih sistema perinatalne njege, a za koje su prvi prijedlozi nastali 1976. godine (58). Tada su, po prvi puta, razvijeni prijedlozi da se skrb za majke i novorođenčad stratificira u 3 razine složenosti, te se preporuča slanje trudnica s komplikacijama u trudnoći u ustanove u kojima postoje primjereni resursi i napredne mogućnosti liječenja. 2004. godine Američka akademija pedijatara (prema engl. "*American Academy of Pediatrics*") je definirala 3 razine neonatalne njege (prva razina pruža osnovnu skrb za novorođenče, druga razina pruža specijalističku njegu, a treća razina pruža subspecijalističku njegu za životno ugroženu novorođenčad. Ove preporuke su ponovljene 2012. godine (60) uz dodatak da se neonatalne ustanove treće razine dodatno podjele u neonatalne ustanove treće i četvrte razine. (Tablica 1.1)

Meta analiza literature Lasswell-a i suradnika (61) koja je u analizu uključila 41 istraživanje, provedeno od 1978. do 2010. godine pokazuje poboljšane ishode novorođenčadi vrlo male rodne mase i nedonoščadi < 32. tjedna gestacije koja su rođena u neonatalnim ustanovama 3. razine. NVMRM koja su porođena izvan ustanove 3. razine imaju 62 % veći mortalitet do otpusta iz bolnice u odnosu na NVMRM porođenu u ustanovama 3. razine (OR = 1,62 (95% CI 1,44 – 1,83). Ovo se smanjenje smrtnosti nije mijenjalo tijekom desetljeća, što pokazuje da je smrtnost novorođenčadi NVMRM u ustanovama 1. i 2. razine ostala veća u odnosu na onu novorođenčad koja je porođena i liječena u ustanovama 3. razine.

Nekoliko se istraživanja bavilo pitanjem ishoda NVMRM ovisno o iskustvu jedinica intenzivne njege u odnosu na broj NVMRM koje liječe godišnje (62 – 66). Phibbs i suradnici (62) su proveli populacijsko retrospektivno kohorno istraživanje na uzorku od 48237 NVMRM kako bi usporedili mortalitet do otpusta iz bolnice ovisno o razini neonatalne jedinice intenzivnog liječenja i broju novorođenčadi koje godišnje liječe. Kada se uspoređuju centri koji liječe veliki broj NVMRM godišnje oni imaju omjer izgleda (OR) smrtnosti do otpusta iz bolnice 1,19 kada imaju < 100 prijema godišnje, OR = 1,78 za ustanove 3. razine koji liječe od 26 do 50 prijema godišnje te OR = 2,72 za ustanove prve razine sa manje od 10 prijema NVMRM. Autori također zaključuju kako bi prenatalni transport NVMRM u ustanove koje zbrinjavaju > 100 NVMRM godišnje prevenirao smrt u 21 % NVMRM tijekom 2000. godine.

Populacijska studija (64) koja je uključila 4379 NVMRM koja je rađena od 1991. do 1999. godine u Njemačkoj (regija Donja Saksonija) istraživala je smrtnost u odnosu na broj poroda i broj novorođenčadi liječene u neonatalnim ustanovama. Nađen je povećan mortalitet u ustanovama s manje od 36 prijema NVMRM godišnje, a mortalitet je bio najznačajnije povećan u novorođenčadi gestacijske dobi < 29 tjedana.

Tablica 1.1. Podjela neonatalnih ustanova po razinama

Razina neonatalne ustanove	**Mogućnosti neonatalne ustanove**	**Pružatelji zdravstvenih usluga**
I. razina (Osnovna njega)	Pružanje neonatalne reanimacije kod svakog poroda Procjena i pružanje postnatalne njege stabilnoj terminskoj novorođenčadi Stabilizacija i njega novorođenčad GD 35 – 37 tjedana koja su fiziološki stabilna Stabilizacija ugrožene novorođenčadi ili one koja su < 35 tjedana gestacije do transporta u ustanovu više razine	Pedijatri, obiteljski liječnici, posebno educirane medicinske sestre
II. razina (Specijalizirana njega)	Mogućnosti I. razine uz: Mogućnost pružanja njege novorođenčadi ≥ 32 tjedna gestacije i porodne težine ≥ 1500g koja imaju fiziološku nezrelost ili koja su umjereno ugrožena i imaju stanja od kojih se očekuje brz oporavak i kod kojih se ne očekuje potreba za subspecijalističkom njegom Mogućnost pružanja njege nakon liječenja u ustanovama III razine Mogućnost mehaničke ventilacije < 24 sata ili CPAP-a Mogućnost stabilizacije novorođenčadi gestacijske dobi < 32 tjedna i rodne mase < 1500g do transporta u ustanovu III razine.	Djelatnici I. razine te pedijatri u bolničkoj ustanovi i neonatolozi
III. razina (Neonatalne jedinice intenzivnog liječenja)	Mogućnosti II. razine uz: Provođenje mjera kontinuiranog održavanja života Sveobuhvatna njega za novorođenčad gestacijske dobi < 32 tjedna i porodne težine < 1500g i novorođenčadi bilo koje gestacijske dobi i rodne mase sa životno ugrožavajućim stanjima Hitan i dostupan pristup velikom rasponu pedijatrijskih subspecijalista, kirurga, anesteziologa i oftalmologa Puni opseg moguće respiratorne potpore što uključuje i HFOV i iNO Pristup raznim slikovnim obradama sa hitnim očitanjem što uključuje CT, MRI te ehokardiografiju	Djelatnici II. razine i pedijatrijski subspecijalisti, pedijatrijski anesteziolozi, dječji kirurzi, pedijatrijski oftalmolozi
IV. razina (Regionalne neonatalne jedinice intenzivnog liječenja)	Mogućnosti IV. razine uz: Lokalizirani u ustanovi koja ima mogućnost popravka kompleksnih prirođenih mana i prirođenih srčanih grešaka Prisutnost raznih pedijatrijskih subspecijalista na lokaciji Mogućnost upravljanja transportom iz okolnih ustanova i edukacija pučanstva	Djelatnici III. razine i kirurški subspecijalisti

1.2.5. Metoda začeća

Incidencija poroda nakon medicinski potpomognute oplodnje (MPO) je povećana u zadnjim desetljećima u industrijaliziranim zemljama, te trenutno ovi porodi čine iznad 1 % svih živorođenih u SAD-u, gotovo 2 % u Italiji i Ujedinjenom Kraljevstvu te čak do 6 % u drugim Europskim zemljama (67, 68).

Kao poslijedica povećane incidencije poroda nakon MPO, pojavile su se pitanja o mogućim povećanim rizicima tijekom trudnoće i ishodima novorođenčadi, pogotovo u slučajevima MPO koje uključuju manipulaciju gametama izvan reproduktivnog sustava. Višeplodne trudnoće, placenta previa, krvarenja prije poroda, inkompetencija cerviksa, trudnoćom inducirana hipertenzija, prijevremeni porod, mala rodna masa, fetalni zastoj rasta, malformacije ploda, povećana incidencija poroda carskim rezom i prijem novorođenčadi u neonatalne jedinice intenzivnog liječenja su do sada dovedeni u vezu sa trudnoćama koje su rezultat MPO (69 - 72). Čini se da su rizici veći ukoliko postoji jedan plod u odnosu na višeplodne trudnoće (73, 74). Većina nepovoljnih neonatalnih ishoda nakon MPO je povezana s povećanim rizikom nedonošenosti. Kada se analize usredotoče na novorođenčad rođenu prije 32 tjedna GD ili na novorođenčad vrlo male rodne mase nije zamijećen povećan mortalitet i morbiditet koji bi bio povezan sa MPO (75 - 80). No, uz izuzetak jednog regionalnog istraživanja (77) i jedne multicentrične studije (75) većina dokaza se temelji na retrospektivnim podacima iz jednog centra (78 - 81).

1.2.6. Višeplodna trudnoća

Tijekom posljednjih desetljeća prati se dramatičan i kontinuiran rast incidencije višeplodnih trudnoća u razvijenom svijetu. U SAD-u, između 1980. i 1997. godine broj blizanačkih trudnoća je porastao 52 %, a broj višeplodnih trudnoća sa 3 ili više plodova je narastao preko 400 % (82). Glavni čimbenici povezani s ovim promjenama su povećano korištenje MPO te porast broja trudnoća u starijih majki, osobito iznad 40. godine života (82 – 84). Iako je porast višeplodnih trudnoća bio konstantan tijekom godina, najnoviji podaci pokazuju da je dostignut plato u incidenciji višeplodnih trudnoća. U SAD-u, iako je broj blizanačkih trudnoća rastao za 3 % od 1998. do 1999. godine, broj trudnoća sa tri ploda je pao 1999. godine za 4 %, prvi put u desetljeću (85). Slično tome, u Izraelu, incidencija

novorođenčadi vrlo male rodne mase koja su porođena iz blizanačkih trudnoća neznatno je pala između 1998. i 1999. godina nakon konstatnog godišnjeg porasta od 1995. godine (86). Ovi rezultati mogu upućivati kako medicinski djelatnici polako osvještavaju činjenicu da se „*višeplodne trudnoće mogu smatrati ozbiljnom komplikacijom medicinski potpomognute oplodnje*“ (87).

Višeplodne trudnoće nose povećan rizik od prijevremenog poroda i poroda novorođenčeta male ili vrlo male rodne mase (88). Alexandar i suradnici (89) su pokazali značajnu korelaciju između broja plodova u višeplodnim trudnoćama i gestacijske dobi poroda u velikoj studiji provedenoj u SAD-u. Prosječna gestacijska dob za jednoplodne trudnoće je bila 39 tjedana, 35,8 gestacijskih tjedana za blizanačke trudnoće te 32,5 tjedna u višeplodnoj trudnoći sa tri ploda. Incidencija poroda novorođenčeta vrlo male rodne mase u jednoplodnih trudnoća je 1,1 %, u blizanačkih trudnoća 10,1 % , a u trojki 31,9 %.

Brojne studije su pokazale kako je mortalitet novorođenčadi blisko povezan sa višeplodnim trudnoćama (90 - 100). Luke i suradnici su u velikoj studiji novorođenačkog mortaliteta u SAD-u (91) pokazali kako je je stopa mortaliteta povećana 66 puta u blizanačkih i 190 puta u višeplodnih trudnoća sa 3 ili više plodova u odnosu na jednoplodne trudnoće. Odnos s višeplodnošću je jasno pokazan u neonatalnim i postneonatalnim stopama mortaliteta. Majke koje nose višeplodne trudnoće imaju bolje prenatalno praćenje i porod carskim rezom je u njih češće metoda poroda. Iako blizanci češće razvijaju RDS nije zamijećena povećana incidencija BPD-a niti IVH ≥ 3 stupnja (101).

1.2.7. Preeklamspija majke tijekom trudnoće

Preeklampsija je organ - specifična bolest koja se javlja tijekom trudnoće, te je uzrok maternalnog i neonatalnog morbiditeta, a zahvaća oko 3 – 5 % trudnoća (102). Odnedavno, preeklampsija je redefinirana kako bi se dodatno naglasilo kako je riječ o *de novo* hipertenziji koja se javlja nakon 20 tjedana gestacijske dobi, te je kombinirana sa barem jednom od sljedećih stanja: proteinurija od > 300 mg / dan ili disfunkcijom jednog od organa majke (uključuje disfunkciju buburega, oštećenje jetre, neurološke ili hematološke poremećaje) ili uteroplacentarnom disfunkcijom (103). Klinički se razlikuju dva podtipa ovisno o vremenu nastanka bolesti: preeklampsija s ranim nastupom (prije 34 tjedna GD) i preeklampsija s kasnim nastupom (≥ 34 tjedna GD). Preeklampsija s ranim nastupom je manje česta, no ima veći utjecaj

na morbiditet majke, perinatalnu smrtnost i pojavu teškog neonatalnog morbiditeta od preeklamspije s kasnim nastupom (104).

Glavno patološko obilježje preeklamspije s ranim nastupom je poremećen razvoj posteljice. Placentacija kod preeklamspije je tipično karakterizirana poremećenim remodeliranjem vaskulature spiralnih arterija koja počinje u prvom tromjesečju trudnoće, tjednima prije pojave prvih kliničkih znakova (105). Uslijed nemogućnosti citotrofoblasta da penetrira u miometrij spiralnih arterija, mišićnoelastični zid se ne može zamijeniti fibrinskim materijalom. Zbog ovoga spiralne arterije se ne mogu promijeniti u veće krvne žile s niskim otporom, pa ostaju uske s visokim tlakovima koji za poslijedicu imaju placentarnu hipoperfuziju. Lokalna hipoperfuzija rezultira oslobađanjem proupalnih citokina i angiogenih proteina koji doprinose sistemskom endotelijalnom odgovoru što se klinički manifestira kao preeklamspija i intrauterini zastoj rasta fetusa (106). Placentarna hipoperfuzija može dovesti do fetalnog zastoja u rastu i pojave oligohidramniona. Djeca rođena nakon trudnoće kompliciranе preeklampsijom imaju u prosjeku 5 % manju rodnu masu u odnosu na djecu rođenu iz urednih trudnoća. Ovo smanjanje je još izraženije u žena s ranim razvojem preeklampsije, čija novorođenčad ima 23 % manju rodnu masu u odnosu na djecu porođenu iz urednih trudnoća (107). U žena s ranim razvojem preeklamspije postoji 7 puta veći rizik od spontanog pobačaja u odnosu na normotenzivne trudnoće (108). Poremećen intrauterini razvoj fetusa u majki s preeklampsijom je značajan čimbenik za prijevremeni porod koji je u najvećem broju slučajeva jatrogen (109).

Preeklampsija utječe na smrtnost i pobolijevanje novorođenčadi vrlo male rodne mase (110). Ovo se prvenstveno odnosi na veći mortalitet djece uslijed povećanog rizika razvoja intrauterinog zastoja u rastu (111 – 113). Majčina preeklampsija je povezana sa većim rizikom od razvoja RDS-a (114), spontane intestinalne perforacije (115), ROP-a (116), veći rizik od kardiorespiratornih poremećaja poput otvorenog duktus arteriozusa, pneumotoraksa, te razvoja BPD-a (117,118). Ipak, novije studije kako u neke novorođenčadi može i smanjiti rizik za pojavu BPD-a (119). Slično tome, pokazano je kako majčina hipertenzija može imati i protektivni učinak na razvoj akutnog bubrežnog zatajenja u NEMRM (120).

1.2.8. Korioamnionitis

Korioamnionitis je upala korionskog i amnijskog sloja fetalnih membrana koja je potvrđena patohistološkim pregledom (121). Ova skupina istraživača je predložila gradaciju

težine upale svake od membrana i smatra kako je riječ o korioamnionitisu kada ima više od 20 neutrofila pod povećanjem mikroskopa od 20 puta u preparatu koriona ili prisutnost brojnih ili konfluentnih fokusa neutrofila ili vidljivu nekrozu amniona (121).

Korioamnionitis može biti kompliciran zahvaćanjem pupčane vrpce, što je stanje koje se naziva funizitis (122). Funizitis je znak "jakog" fetalnog odgovora te se smatra teškim oblikom korioamnionitisa. Zbog ograničenja u histološkoj dijagnostici češće se korioamnionitis definira klinički. Majčin febrilitet, bolnost i osjetljivost maternice, majčina ili fetalna tahikardija, leukocitoza majke i zaudarajući vaginalni iscjedak ili zaudarajuća plodna voda se smatraju znakovima korioamnionitisa (123). Ovi znakovi su nespecifični te su u različitom stupnju povezani sa histološkim korioamnionitisom. Koristeći histološki korioamnionitis kao referentni standard, osjetljivost majčinog febriliteta kao dijagnostičkog parametra je bila 42 % (124). Majčina i fetalna tahikardija su imali senzitivnost od 47 % i 36 %. Osjetljivost kliničkih znakova je porasla na 60 % kada je osim majčinog febriliteta u obzir uzet još jedan znak (bolnost i osjetljivost maternice, majčina leukocitoza ili zaudarajući iscjedak ili zaudarajuća plodna voda) (125). U studiji koja je analizirala tkivo posteljice iz 2774 trudnoća nađeno je kako majčin febrilitet nije registriran u čak 92 % histoloških slučajeva korioamnionitisa (126). U istom istraživanju 59 % žena sa febrilitetom je imalo histološki korioamnionitis.

Prijevremeni porod je najjasnija posljedica korioamnionitisa (127). Prospektivna studija koja je pratila 871 trudnoću (128) je našla kako je u trudnoća u kojih je prisutan histološki korioamnionitis, učestalost prijevremenog poroda je gotovo 2 puta češća u odnosu na one trudnoće u kojima nije bilo korioamnionitisa. Novorođenčad koja se rodi nakon izloženosti korioamnionitisu, ima povećan rizik od neonatalnih infekcija. Izloženost korioamnionitisu doprinosi riziku od rane neonatalne sepse u 1 – 3 % novorođenčadi (126), što je 10 puta veći rizik za razvoj rane neonatalne sepse od onog u općoj populaciji novorođenčadi. Korioamnionitis se također povezuje sa povećanom incidencijom ranih neuroloških oštećenja, što uključuje teške IVH i PVL koji su glavni uzroci neurorazvojnog oštećenja u nedonošene novorođenčadi (129, 130). U analizi 1367 NVMRM nađeno je kako izloženost korioamnionitisu (definiran klinički) povećavala vjerovatnost IVH (OR = 2,8 (95% CI 1,6 – 4,8)), i PVL (OR = 3,4 (95% CI 1,6 – 7,3)) (131). Nedavno je pokazano kako upalne promjene klasificirane kao fetalni upalni odgovor povećavaju rizik za IVH II – IV stupnja višestruko (OR = 4,1 (95% CI 1,3 – 13,2)) (132).

Odnos između korioamnionitisa i plućnog morbiditeta nije jednoznačan. Smatra se kako je povećan rizik od pojave BPD-a nakon izloženosti korioamnionitisu posljedica intrauterine izloženosti upali što dovodi do poremećenog razvoja pluća što poslijedično dovodi do razvoja

BPD-a (133). 1996. godine objavljena je prva publikacija u korist hipoteze kako korioamnionitis dovodi do razvoja BPD-a te je nađeno kako u novorođenčadi RM < 2000g korioamnionitis povećava vjerovatnost razvoja BPD-a (OR = 2,18 (95% CI 1,07 – 4,43)) (134). Meta analiza studija provedenih od 1994. – 2009. godina je našla kako histološki, ali ne i klinički definiran korioamnionitis povećava rizik od BPD-a (OR = 2,19 (95% CI 1,76 – 2,72)) (135). U ispitivanju 529 novorođenčadi gestacijske dobi < 29 tjedana nađeno je kako je histološki korioamnionitis i fetalni upalni odgovor povezan s smanjenjem incidencije BPD-a (OR = 0,88 (95 CI 0,81 – 0,95)) (136).

1.2.9. Prenatalna primjena kortikosteroida

Prije gotovo 55 godina, Liggins i Howie su dokazali kako prenatalna primjena kortikosteroida (APK) može značajno smanjiti incidenciju RDS - a u novorođenčadi gestacijske dobi < 32 tjedna (137). Naknadne studije su potvrdile blagotvoran učinak APK na smanjenju indicenciju RDS - a (138 - 141). Meta - analiza 12 kliničkih pokusa (142) je pokazala kako prenatalna primjena kortikosteroida doprinosi značajnom smanjenju incidencije IVH, NEC-a te smrtnosti do otpusta iz bolnice.

1994. godine, na temelju ovih i ostalih rezultata Nacionalni zavodi za zdravstvo (prema engl. "*National Institutes of Health*"; skraćeno NIH) su izdali preporuke za prenatalnu primjenu kortikosteroida u svih fetusa gestacijske dobi od 24. do 34. tjedna gestacije kod kojih postoji rizik od prijevremenog poroda (139). U to vijeme postavljena su dodatna pitanja koja bi trebalo riješiti budućim istraživanjima i to se prije svega odnosilo na učinak ponavljane primjene kortikosteroidne profilakse te dugoročnog učinka na kognitivne, psihološke i motoričke ishode, te učinke na promjene u ponašanju. Ove prvotne preporuke su ponovljene od strane NIH te su podržane od strane Američkog kolegija opstetričara i ginekologa (prema engl. "*American College of Obstetricians and Gynecologists*"; skraćeno ACOG) u svibnju 2002. godine (143). Tada je dodatno preporučeno da se primjena kortikosteroidne profilakse koristi u fetusa gestacijske dobi > 34 tjedna samo kada postoji dokaz plućne nezrelosti.

2017. godine, Cochrane sustavnim pregledom i meta analizom 30 istraživanja (7,774 trudnica i 8,158 novorođenčadi) ponovno je potvrđeno kako primjena prenatalnih kortikosteroida dovodi do smanjenja perinatalne smrtnosti, neonatalne smrtnosti, RDS-a, IVH, NEC-a, potrebe za mehaničkom ventilacijom i perinatalne sepse (144).

Trenutno ACOG preporučuje (142) jednokratnu profilaksu prenatalnim kortikosteroidima trudnicama između 24 + 0 / 7 i 33 + 6 / 7 tjedana gestacije (uključujući one s prijevremenom rupturom plodovih ovoja ili višestrukom gestacijom). Može se također razmotriti primjena kortikosteroida i u 23. tjednu gestacije kod žena s rizikom od prijevremenog poroda unutar 7 dana. Kako bi se razjasnila razlika u učinkovitosti između različitih kortikosteroida, Brownfoot i suradnici (144) su procjenjivali razlike učinkovitosti između deksametazona i betametazona kod trudnica s rizikom od prijevremenog poroda te nisu pronašli značajne razlike između njih za smanjenje rizika od RDS-a i perinatalne smrtnosti. Smjernice preporučuju primjenu četiri doze od 6 mg deksametazona intramuskularno nakon svakih 12 sati ili dvije doze 12 mg betametazona intramuskularno u razmaku od 24 sata (142).

1.2.10. Način poroda

S porastom trenda reanimacije u sve nižim gestacijskim dobima, često i na granici preživljenja, raste dugoročni morbiditet i mortalitet ove novorođenčadi. (145 – 147). Iako nema jasnih dokaza o dobrobiti carskog reza u ove novorođenčadi, epidemiološke studije govore u prilog tome kako učestalost carskog reza u ove novorođenčadi raste (148 – 149). Ovo je važno za zamijetiti, pogotovo u svjetlu napora koji se poduzimaju kako bi se smanjila učestalost poroda carskim rezom. U Europskim zemljama stopa elektivnog carskog reza (carski rez prije pojave trudnova) je najviša na Cipru (38.8 %), a najniža u Rumunjskoj (3.8 %) (150).

Često kada se carski rez koristi kako metoda poroda u NVMRM i u one novorođenčadi na granici preživljenja on uključuje nisku vertikalnu ili klasičnu histerotomiju te u pravilu određuje kako će svaki sljedeći porod morati biti carskim rezom (151 – 153). Ovo povećava kirurški morbiditet trudnica, a i u sljedećim trudnoćama raste rizik od rupture uterusa i abrupcije posteljice.

Unatoč povećanoj učestalosti poroda carskim rezom NVMRM i dalje nema suglasja oko toga koji je optimalni način poroda u ove novorođenčadi (154 - 155). Cochrane sustavna analiza optimalnog načina poroda u NVMRM (156) je uključila 6 kliničkih istraživanja koja su pokušala randomizaciju, ali ona su u konačnici uspjela regrutaciju samo 122 novorođenčeta. Analiza nije pokazala značajne razlike u ishodima ove novorođenčadi, a zbog nemogućnosti randomizacije nije se mogao donijeti zaključak o optimalnom načinu poroda. Nedavna populacijska analiza koja je uključivala 591 novorođenčadi vrlo male rodne mase pokazala je

kako nema razlika u ishodima u one novorođenčadi koje su porođene prirodnim putem i one koja su porođene carskim rezom (157).

1.2.11. Stabilizacija u rađaonici

Pristup stabilizaciji u rađaonici je jedan od najvažnijih čimbenika koji utječu na ishode novorođenčadi vrlo male rodne mase (158). Čak i najnezrelija nedonoščad obično po porodu ima respiratorne napore (159), iako oni u većini slučajeva ne uspijevaju osigurati dostatnu aeraciju aleveola. Stoga se u ove nedonoščadi primjenjuje princip pomoći tranziciji, a ne "reanimacija" jer ovoj nedonoščadi treba dozvoliti nježan prijelaz u postnatalni period sa smanjenjem nepotrebnih intervencija koje u konačnici mogu biti štetne (160).

Vrijeme podvezivanja pupkovine je prvi važan korak u stabilizaciji u rađaonici. Podvezivanje pupkovine prije prvog udaha ima za poslijedicu akutno prolazno smanjenje punjenja lijevog atrija što dovodi do naglog pada u izbačaju lijevog ventrikla. Odgođeno, tj. "fiziološko" podvezivanje pupkovine nakon aeracije pluća ima za poslijedicu puno blažu tranziciju i manje epizoda bradikardije u animalnim modelima (161). Nedavna meta analiza pokazala je kako produljeno vrijeme do podvezivanja pupkovine ima značajno smanjenje mortaliteta do otpusta iz bolnice (162).

Nakon poroda, nedonošče treba zbrinuti u prozirnu polietilensku vrećicu i smjestiti pod grijač kako bi se osigurao minimalni gubitak topline, a stimulacija tijekom stabilizacije će pomoći uspostavi pravilnih respiracija (163). U nedonoščadi koja spontano dišu potrebno je primijeniti kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (prema engl. *Continuous Positive Airway Pressure*; skraćeno CPAP), a ne intubirati i započeti mehaničku ventilaciju jer primjena CPAP-a značajno smanjuje rizik razvoja BPD-a (164). Idealna razina CPAP-a nije poznata, ali u većini istraživanja korištena je razina CPAP-a od najmanje 6 cm H2O, a u nekim slučajevima i 9 cm H2O (158). Upotreba viših vrijednosti CPAP-a (20 – 25 cm H2O) tijekom vremenskog razdoblja od 10 - 15 s kod uspostave respiracije (produžena inflacija; engl. sustained inflation) je istraživana kao mogući način izbjegavanja intubacije. Klinička istaživanja nisu pokazala pozitivne učinke na izbjegavanje intubacije (165, 166). Kako bi se postigao mjerljivi CPAP, T-nastavkom (prema engl. *T – piece*) je bolji izbor od samoširećeg balona, a inicijalna primjena CPAP-a može biti putem nosnih nastavaka ili maske (167). Idealno bi bilo primijeniti samo CPAP, te se stoga ne preporučuje rutinska primjena ventilacije pozitivnim tlakom (168), iako nježna ventilacija pozitivnim tlakom može biti korisna u novorođenčadi koja unatoč mjerama

ostaju apnoična ili bradikardna. Umatanje nedonoščeta u polietilensku vrećicu i zbrinjavanje pod grijalicom također umanjuje gubitak topline (169), a za zbrinjavanje novorođenčadi < 28 tjedana dobi trudnoće preporučuje se povećati temperaturu okoliša na 26 °C (170).

Procjena akcije srca je važna tijekom procjene stanja novorođenčeta tijekom tranzicije. Frekvencija pulsa < 100/min tijekom > 2 min u prvih 5 minuta nakon poroda povezana je sa 4,5 puta većom smrtnošću (171). Ukoliko je frekvencija srca uredna, cilj je, gdje je to moguće, oponašati normalnu promjenu saturacije periferne krvi kisikom i to putem mjerenja postotka zasićenja hemoglobina kisikom (sO2) na desnom zapešću. Cilj je postupan porast sO2 od 60 – 90 % tijekom prvih 10 minuta života. Za terminsku novorođenčad zamijećeno je smanjenje mortaliteta kada se pri reanimaciji koristi koncentracija kisika u udahnutom volumenu (FiO2) od 21 % u odnosu na primjenu 100 % kisika (172). Opservacijske studije su ukazale kako započinjanje stabilizacije i reanimacije vrlo nezrele nedonoščadi sa FiO2 21 % može dovesti do sporijeg oporavka od bradikardije i do povećane smrtnosti u najnezrelije nedonoščadi (173). Štoviše, kombinacija bradikardije (< 100 otkucaja / min) i nižih vrijednosti SpO2 (< 80 %) u prvih 5 minuta života je povezana sa većim rizikom od smrti te pojave intrakranijskog krvarenja (174).

Iz prakse je poznato da kod primjerene titracije koncentracija kisika u udahnutom volumenu (FiO2), većina nedonoščadi se ipak u konačnici ventilira s koncentracijama kisika od 30 – 40 % do 10. minute života (158), stoga se smatra kako je razborito u novorođenčadi gestacijske dobi < 28 započeti stabilizaciju sa minimalno 30% kisika (175). Stabilizaciju nedonoščadi GD 28. i 31. tjedna gestacije treba započeti sa FiO2 21 – 30 % (176). Samo neka nedonoščad zahtijeva intubaciju i napredne mjere održavanja života tijekom perioda tranzicije (177).

1.2.12. Primjena surfaktanta

Od početka primjene terapije surfaktantom u prvim kliničkim istraživanjima tijekom 1980-ih (178) pa do standardizirane primjene, terapija surfaktantom ima ključnu ulogu u liječenju RDS-a jer uvelike poboljšava preživljenje. Prije 2013. godine, profilaktička primjena surfaktanta bila je preporučena za najnezreliju nedonoščad jer je poboljšavala preživljenje što je dokazano u kliničkim istraživanjima koja su objavljena prije široke upotrebe CPAP-a (179). Nakon 2013. godine, s povećanom učestalošću primjene kortikosteroidne profilakse i rane primjene CPAP - a, pokazano je kako su ishodi bolji ukoliko se terapija surfaktantom primjeni

u novorođenčadi koja pokazuje kliničke znakove RDS-a, a čak i za najnezreliju nedonoščad, rano započinjanje CPAP terapije može dovesti do poboljšanja i do izbjegavanja intubacije i mehaničke ventilacije (158). Cilj ovih terapija ja ukoliko je moguće izbjeći mehaničku ventilaciju, tako da se surfaktant primjeni u one djece koja pokazuju rane znakove RDS - a unatoč terapiji CPAP - om.

Tijekom zadnjeg desetljeća razvijene su nove metode apliciranja surfakatnta pomoću uskog katetera direktno u traheju, a dok novorođenče spontano diše uz potporu CPAP - om. Ova tehnika aplikacije surfaktanta se naziva "manje invazivna aplikacija surfaktanta" (prema engl. "*Less Invasive Surfactant Application*"; skraćeno LISA). Ovim načinom izbjegava se primjena ventilacije pozitivnim tlakom, što je rizični čimbenik za razvoj BPD-a (168). Od preporuka iz 2016. godine (158) provedeno je više kliničkih istraživanja i meta analiza koje sugeriraju kako je LISA tehnika superiornija u odnosu na drugu široko rasprostranjenu metodu primjene surfaktanta u novorođenčeta koje spontano diše (engl. *"INtubation-SURfactant-Extubation*; skraćeno INSURE) jer smanjuje potrebu za mehaničkom ventilacijom, manja je smrtnost i manja je incidencija BPD - a (180). Stoga se trenutno smatra kako LISA metoda optimalna metoda aplikacije surfaktanta u novorođenčadi s RDS-om koja spontano dišu (181).

1.2.13. Ocjena vitalnosti po porodu (Apgar zbroj)

1952. godine, Virginia Apgar razvila je zbrojevni sustav brze procjene kliničkog statusa novorođenčeta u prvoj minuti života (182). Svoje rezultate je potvrdila i slijedećim istraživanjem koje je je uključilo veći broj novorođenčadi (183). Ovaj zbrojevni sustav, koji se od tada naziva Apgar zbroj (AS), je pružio mogućnost standardizirane procjene novorođenčadi nakon poroda.

Apgar zboj se sastoji od 5 sastavnica: (1) boja kože; (2) frekvencija srčane akcije; (3) refleksa; (4) mišićnog tonusa; i (5) kvalitete disanja. Svakoj od ovih sastavnica se daje određena brojčana vrijednost i to 0, 1, ili 2. Stoga Apgar zbroj služi kako bi se kvantificirali klinički znakovi slabije vitalnosti djeteta, poput cijanoze ili blijede boje kože, bradikardije, oslabljene reflekse na stimulaciju, hipotoniju i apneju ili nedostatne respiratorne napore. Zbroj se bilježi u 1 i 5 minuti nakon poroda u sve novorođenčadi te nakon toga u vremenskim intervalima od 5 minuta u djece kod koje je inicijalna vrijednost zbroja manja od 7 (183).

Apgar zbroj je općeprihvaćena metoda procjene kliničkog statusa novorođenčeta nakon poroda i odgovora na mjere reanimacije, ali ga se na neprimjeren način koristilo kako bi se predvidio loš neurološki ishod. Unatoč tome, ukoliko Apgar zbroj ostane 0 nakon 10 minute od poroda on može biti koristan u odluci o tome hoće li će se nastaviti s daljnjim reanimacijskim mjerama jer je poznato kako je izrazito mali broj novorođenčadi sa Apgar zbrojem 0 u 10 minuti preživio s urednim neurološkim ishodom (185, 186). Potrebno je dobro razumjeti ograničenja Apgar zbroja. On odražava fiziološko stanje novorođenčeta u jednom trenutku u vremenu, a uvelike je podložan subjektivnoj procjeni (187). Postoje brojna stanja koja mogu utjecati na vrijednost Apgar zbroja poput sedacije ili anestezija majke, prisutnost kongenitalnih malformacija, gestacijska dob, trauma ili subjektivnost promatrača. Elementi zbroja poput tonusa, boje, refleksne podražljivosti i iritabilnosti su subjektivni i mogu djelomično ovisiti o fiziološkoj zrelosti novorođenčeta. Zdravo nedonošče koje nema znakove asfiksije tako može imati niže vrijednosti zbroja koje su isključivo posljedica nezrelosti (188, 189). Incidencija niskih vrijednosti Apgar zbroja je obrnuto proporcionalna rodnoj masi, te se niska vrijednost zbroja ne može koristiti kako bi se predvidio mortalitet i morbiditet za točno određeno novorođenče (190). Apgar zbroj u 5. minuti od 0 do 3 u velikim populacijskim istraživanjima korelira sa neonatalnim mortalitetom (191), ali ne predviđa dobro poremećen neurorazvoj u individualnog novorođenčeta. Populacijske studije su jednoglasno zaključile kako većina novorođenčadi s niskim vrijednostima Apgar zbroja neće razviti cerebralnu paralizu (192).

1.3. Praćenje smrtnosti i pobolijevanja novorođenčadi vrlo male rodne mase

1.3.1. Neonatalni zbrojevni sustavi početne težine bolesti

Kako bi se pokušao predvidjeti mortalitet i pojavnost morbiditeta u novorođenčadi, predvidio ishod između grupa sličnog rizika i omogućila procjena ishoda između neonatalnih jedinica intenzivnog liječenja, u istraživačke i znanstvene svrhe koriste se zbrojevni sustavi početnog zdravstvenog rizika (193). Ovi zbrojevi se također koriste za praćenje trendova u rezultatima postignutim tijekom određenog vremenskog perioda, u procjeni da li se skupine odgovarajućeg rizika adekvatno liječe obzirom na stratifikaciju rizika te u usporedbi vrste i broja komplikacija tijekom liječenja. Također se koriste za davanje prognostičkih informacija, ponajprije roditeljima, te u odlučivanju o smjeru liječenja (194).

Postoji više zbrojeva početne težine bolesti koji su razvijeni za primjenu u novorođenčadi u literaturi, te će neki biti opisani niže u tekstu. Kod razvoja i primjene zbroja presudno je koje će varijable biti uključene u pojedini zbroj. Potrebno je pažljivo uskladiti prihvatljiv broj varijabli koje zbroj može uključivati. Zbrojevi s velikim brojem varijabli su zahtjevni dok su zbrojevi s manjim brojem varijabli jednostavniji za korištenje no manje precizni. Potrebno je naglasiti kako niti jedan zbroj ne može u potpunosti obuhvatiti i kvantificirati brojne složene čimbenike koji mogu utjecati na smrtnost i pobolijevanje novorođenčadi.

Uobičajeno se zbrojevi razvijaju na nekoliko načina. "Medicinski" zbrojevi su razvijeni od strane stručnjaka koji koriste kliničko znanje kako bi izabrali varijable koje su uključene u zbroj i njihove relativne težine. S druge strane, koriste se statistički modeli kako bi se pronašle varijable koje imaju snažnu povezanost na promatrane ishode i njihov relativni učinak na analizirani ishod. Postoje dokazi da su dugoročno statistički zbrojevi bolji od isključivo medicinskih zbrojeva jer statistički zbrojevi uobičajeno analiziraju veliki broj varijabli. Međutim, mišljenje kliničara može, a uistinu i mora, doprinijeti odabiru onih varijabli koje su uključene u zbroj, ne samo zato što onda predloženi zbroj može biti bolji u nekoj drugoj grupi novorođenčadi nego i stoga što će biti percipiran kao pouzdaniji od strane korisnika (193).

Kojim god načinom se zbroj razvio, važno je da ga se validira kako bi se potvrdilo točnost previđanja budućih događaja, po mogućnosti u drugoj populaciji, te da pokazuje adekvatnu točnost (kalibracija). Kako bi zbroj bio od kliničke koristi, previđena i promatrana pojavnost događaja trebaju biti slične (195). Tada se uspoređuje broj predviđenih i opserviranih ishoda unutar svake od dvije grupe koje se uspoređuju. Dobro kalibrirani zbroj ne producira značajne razlike između ove dvije grupe (uobičajeno $P < 0,05$). Često su zbrojevi rekalibrirani kako bi pobliže odgovarali lokalnoj populaciji i to na način da se zbroj koristi kao varijabla u novom statističkom regresijskom modelu. Također je važna sposobnost zbroja da razlikuje između novorođenčadi sa različitim ishodima (diskriminacija), jer dobru kalibraciju nije moguće postići bez dobre diskrimminacije. Diskriminacija se mjeri područjem ispod krivulje (AUC (prema engl. *Area Under the Curve*) ROC (prema engl. *Receiver Operating Charactristic Curve*) (196). Idealni zbroj bi imao područje ispod krivulje od 1,0, to jest, nema lažno pozitivnih i lažno negativnih vrijednosti, dok bi nasumični zbroj imao vrijednost 0,5. Vrijednost iznad 0,8 se često uzima kao indikator da bi zbroj mogao biti koristan u praksi. Jedna od bitnih karakteristika zbrojevnog sustava je i reproducibilnost. Zbrojevi koji se koriste u procjeni rizika moraju biti visoko reproducibilni, i između pojedinaca, i kada se pojedinac uspoređuje s grupom ispitanika.

Neki od zbrojevnih sustava koji procjenjuju težinu bolesti novorođenčadi su: klinički indeks rizika za novorođenčad (prema engl. *Clinical Risk Index for Babies*; skraćeno CRIB), ažurirani klinički indeks rizika za novorođenčad (prema engl. *updated Clinical Risk Index for Babies*; skraćeno CRIB II), ocjena neonatalne akutne fiziologije (prema engl. *Score for Neonatal Acute Physiology*; skraćeno SNAP), SNAP – perinatalno proširenje (prema engl. SNAP - *Perinatal Extension*; skraćeno SNAP-PE), nacionalni sustav bodovanja terapijskih intervencija (prema engl. *National Therapeutic Intervention Scoring System*; skraćeno NTISS), procjena Nacionalnog instituta za zdravlje djeteta i ljudski razvoj (prema engl. *National Institute of Child Health And Human Development score*; skraćeno (NICHD); prognostički indeks novorođenačkog mortaliteta (prema engl. *Neonatal Mortality Prognostic Index*; skraćeno NMPI), Berlinski zbroj (prema engl. *Berlin score*) te mjera za procjenu rizika prijevremenog poroda (prema engl. *Prematurity risk evaluation measure score*; skraćeno PREM) (194).

U praksi se najčešće koriste sljedeći zbrojevni sustavi početnog zdravstvenog rizika:

1. klinički indeks rizika za novorođenčad (prema engl. *Clinical risk index for babies*; skraćeno CRIB): CRIB zbroj je stvoren kako bi predvidio smrtnost u novorođenčadi porođene prije 32. tjedna gestacije, te je razvijen iz podataka o novorođenčadi koja su primljena u 4 jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi u Velikoj Britaniji (197). Autori su koristili metode logističke regresije kako bi identificirali šest varijabli koje najznačajnije utječu na smrtnost. Parametri koji su korišteni su: rodna masa, dob trudnoće, prirođene malformacije, najveći manjak baza u prvih 12 sati života, te najmanji i najveći odgovarajući FiO2 u prvih 12 sati života. Konačni zbroj se temelji na sumi vrijednosti koje su pridodane svakom od ovih šest čimbenika rizika.

U izvornoj studiji zbroj je imao dobru sposobnost diskriminacije (AUC = 0,90), značajno bolju od rodne mase (AUC = 0,78). Lakoća prikupljanja podataka je glavna prednost CRIB zbroja, jer izračun traje manje od 5 minuta, u usporedbi sa 20 – 30 minuta koje zahtijevaju kompleksniji zbrojevi poput SNAP, SNAP-PE te NTISS. Glavne mane CRIB zbroja su to što je razvijen prije više od 25 godina, a od tada je poboljšanjem neonatalne skrbi uočen značajan pad mortaliteta novorođenčadi vrlo male rodne mase (198). Nadalje, upitno je uključivanje dvaju parametara: a) najmanji i najveći odgovarajući FiO2 u prvih 12 sati života nisu stvarna fiziološka mjera jer ih određuje osoba koja neposredno zbrinjava novorođenče, a pristup liječenju uvelike varira među jedinicama intenzivnog liječenja. Također, ne postoji jasna suglasnost o tome koja je donja prihvatljiva saturacija kisika u novorođenčadi vrlo male rodne mase tijekom liječenja, a varira od 88 % - 96 % u nekim jedinicama intenzivnog liječenja (199).

b) Podaci prikupljeni tijekom procjene CRIB zbroja se prikupljaju tijekom 12 sati te vrijednosti najvećeg manjka baza u prvih 12 sati života mogu ovisiti o terapijskim mjerama (npr. primjeni bikarbonata u reanimaciji), a ne o početnoj težini bolesti novorođenčeta.

2. ažurirani klinički indeks rizika za novorođenčad (prema engl. *updated Clinical risk index for babies*; skraćeno CRIB II): Prepoznavajući mane CRIB zbroja, 2003. godine je razvijen CRIB II zbroj (200). Novi zbroj je razvijen kako bi poboljšao predviđanje za manju, iznimno nezrelu novorođenčad, te kako bi se isključile varijable na koje se može utjecati terapijskim mjerama. Parametri koje koristi su: rodna masa, dob trudnoće, spol, manjak baza u prvih sat vremena i temperatura kod prijema. On koristi ranije razvijenu mrežu kojom se predviđa smrtnost ovisno o dobi trudnoće, rodnoj masi i spolu novorođenčeta te rektalnoj temperaturi kod prijema i manjku baza po prijemu te svakom od parametara pridaje odgovarajući brojčanu vrijednost. Potencijalna mana CRIB II zbroja je prije svega pitanje primjerenosti korištenja tjelesne temperature kao jedne od varijabli. Naime, CRIB II zbroj kao normalnu tjelesnu temperaturu navodi raspon od 36.3 ℃ – 37.5 ℃. Ovo je u suprotnosti sistraživanjima Lyu i suradnika (201) koji nalaze kako se najmanja incidencija mortaliteta i morbiditeta nalazi u novorođenčadi vrlo male rodne mase u rasponu od 36.5 °C do 37.2 °C u trenutku prijema u neonatalnu jedinicu intenzivnog liječenja. Nadalje, do sada nije razjašnjeno na koji je način početna težina bolesti povezana s temperaturom kod prijema. Miller i suradnici (202) navode kako se manja incidencija hipotermije nalazi u novorođenčadi koja ne zahtijeva nikakve intervencije po porodu, sa zaključkom kako su ova novorođenčad "zdravija" te su stoga sposobnija održavati normotermiju. Ovo je u suprotnosti s istraživanjima Lyu i suradnika (201) koji su našli kako je incidencija hipotermija manja u novorođenčadi vrlo male rodne mase kod koje su provođene opsežne reanimacijske mjere. Kao i kod izvornog CRIB zbroja, vrijednosti najvećeg manjka baza u prvih 12 sati života mogu uvelike ovisiti o terapijskim mjerama (npr. primjeni bikarbonata u reanimaciji), a ne o početnoj težini bolesti novorođenčeta.

3. ocjena neonatalne akutne fiziologije (prema engl. *Score for Neonatal Acute Physiology*; skraćeno SNAP): SNAP zbroj, glavna alternativa CRIB zbroju je razvijen iz podataka iz tri jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi u Bostonu, SAD, 1990. godine (203). SNAP zbroj se temelji na 28 varijabli koje se prikupljaju tijekom prvih 24 sata života, te uključuju svaki organski sustav i rezultate biokemijskih pretraga. Varijable koje se vrednuju su: tlak, frekvecija srca, broj respiracija/min, tjelesna temperatura, arterijski parcijalni tlak kisika (pO2), odnos pO2/FiO2, arterijski parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO2), indeks oksigenacije, vrijednosti crvene krvne slike (CKS), ukupni broj leukocita, omjer nesegmentiranih neutrofila i segmentiranih neutrofila, ukupni broj neutrofila, broj trombocita,

vrijednosti ureje, kreatinin, diurezu, vrijednosti nekonjugiranog bilirubina, konjugiranog bilirubina, Na, K, Ca (ionizirani), Ca (neionizirani), razinu glukoze u krvi (GUK), serumskih bikarbonata, serumski pH, postojanje cerebralnih napadaja, apneje, krvi u stolici.

Za razliku od CRIB zbroja, gdje se parametri različito mjere sukladno njihovom različitom statističkom utjecaju na mortalitet, varijable se mjere sukladno stručnom mišljenju, te se različitim varijablama daje vrijednost 0, 1, 3, ili 5 za svaku varijablu. Izvorna kohorta je također korištena za razvoj nadogradnje SNAP zbroja kako bi se formirao SNAP-PE zbroj (204) dodavanjem rodne mase, te podatka o tome je li novorođenče malo za gestacijsku dob (ispod 5. centile težine za gestacijsku dob) i nizak Apgar zbroj u 5. minuti života. Mane SNAP i SNAP-PE zbrojeva su što za procjenu stanja zahtjeva korištenje velikog broja biokemijskih parametara koji nisu uvijek dostupni u kliničkoj praksi, zahtjeva brojne venepunkcije i kanilaciju arterije, invazivni monitoring, a prikupljanje podataka dugo traje i ne omogućuje brzu procjenu.

Svi zbrojevni sustavi početnog zdravstvenog rizika koji su u kliničkoj upotrebi su razvijeni prije široko rasprostranjene upotrebe surfaktanta u neonatologiji, koji nakon egzogene primjene smanjuje potrebu za kisikom, povećava oksigenaciju, smanjuje rizik od pneumotoraksa te povećava preživljenje i do 40 %. (205). Također, ranije navedeni zbrojevni sustavi ne uzimaju u obzir način zbrinjavanja neposredno po porodu niti druge perinatalne čimbenike rizika (Poglavlje 1. 2. 1. – 1. 2. 13.)

1.3.2. Smrtnost do otpusta iz bolnice

Smrtnost novorođenčadi i dojenčadi važna je mjera funkcioniranja sustava zdravstvene zaštite u pojedinoj regiji ili državi (206). Smrtnost ovisi o brojnim čimbenicima među kojima su socijalno ekonomski razvoj društva i pojedinca, stupanj edukacije, zdravstveno stanje majke prije trudnoće, dob majke, paritet i bračni status majke, zdravstveni pokazatelji trudnoće i poroda, te zdravstveno stanje fetusa, odnosno novorodenčeta. Stope ovih smrtnosti su i mjera ukupne razvijenosti regije ili države (207).

Za praćenje preživljenja novorođenčadi koja zahtijeva dugotrajne hospitalizacije koristi se preživljenje do otpusta iz bolnice. Ono je važno za usporedbu ishoda sličnih skupina bolesnika jer obuhvaća novorođenčad koja su bolovala od istog stanja, a umrli su nakon dužeg vremenskog perioda, a da nikad nisu bili u stanju koje bi dopuštalo otpust iz bolnice. Mortalitet

do otpusta iz bolnice se izračunava dijeljenjem broja novorodenčadi koja su otpuštena kući s brojem novorođenčadi iste skupine, i izražava se postotkom. Računanjem preživljavanja do otpusta iz bolnice se izbjegava prikazivanje smrtnog ishoda iza 28. dana života kao uspjeha intenzivnog liječenja novorodenčadi (207). Ovaj način prikazivanja rezultata intenzivnog liječenja koristi se u izvještajima nacionalnih (208), međunarodnih mreža neonatalnih intenzivnih jedinica (209) te u međunarodnim usporedbama unutar neke regije, npr. Euro - Peristat mreže u sklopu Europske unije (210).

1.3.3. Bronhopulmonalna displazija

1967. godine Northway je prvi opisao bronhopulmonalnu displaziju (BPD) kao bolest pluća nedonoščadi koja je zahjevala dugotrajnu mehaničku ventilaciju (211). Od tada do danas ulažu se izuzetni napori kako bi se razumjela patofiziologija bolesti i razvile učinkovite metode prevancije i liječenja BPD - a. Od prvog opisa, definicija BPD - a se više puta mijenjala; trenutno u najraširenijoj upotrebi definicija dana od strane Nacionalnog instituta za dječje zdravlje i ljudski razvoj (prema engl. "*National Institute of Child Health and Human Development*", skraćeno NICHHD), koja se temelji na težini bolesti i postmenstrualnoj dobi (PMD) (212). “Stara BPD” je bila karakterizirana cističnim promjenama i heterogenom aeracijom zahvaćenih pluća, dok je "nova BPD" u eri antenatalnih steroida, surfaktanta i "nježne" ventilacije karakterizirana uniformnom inflacijom, manjim stupnjem fibroze, odsutnošću metaplazije epitela i hipertrofije glatke muskulature. “Nova BPD” uključuje patološke nalaze manje septacije povećanih alveola i dismorfičnu plućnu vaskulaturu (213). BPD se obično razvija u NVMRM, nešto češće u bijele rase, a genetsko naslijeđe igra važnu ulogu u patogenezi bolesti (214). Iako je napretkom neonatalne skrbi došlo do smanjenja smrtnosti, ono nije uvijek praćeno smanjenjem incidencije BPD-a. U novorođenčadi rodne mase 501 – 1500 g incidencija BPD - a je smanjena s 47 % na 21 % izbjegavanjem intubacije i mehaničke ventilacije, pažljivim titriranjem suplementiranog kisika i ranom primjenom CPAP - a (215). Postoji velika varijabilnost u incidenciji BPD - a među raznim zemljama, što je vidljivo na analizi 10 europskih regija, što govori u prilog tome kako različit pristup kliničkoj praksi dovodi do ove razlike (216) U SAD - u je u razdoblju od 1993. do 2006. godine došlo do pada incidencije BPD - a što se može u najvećoj mjeri prisati trendu sve veće upotrebe neinvazivne respiratorne potpore (217).

Bronhopulmonalna displazija se primarno javlja u novorođenčadi koja su rođena tijekom prijelaza razvoja pluća iz kanalikularne u sakularni stadij. Prijevremeni porod prekida intrauterini razvoj pluća u ovom stadiju te su novorođenčad izložena promijenjenim intrauterinim uvjetima zbog kojih dolazi do poremećaja poput zastoja u rastu ili izloženosti upali te postnatalnim čimbenicima rizika poput inicijalnoj reanimaciji, primjeni dodatnog kisika, mehaničkoj ventilaciji te sistemskim i plućnim infekcijama što su sve poznati čimbenici koji dovode do zaustavljanja razvoja alveolarizacije i razvoja plućne vaskulature (218).

Kako u patogenezi BPD-a brojni čimbenici utječu na kompleksne molekularne mehanizme tijekom razvoja pluća, malo je vjerovatno da osnovu za razvoj BPD-a čini jedinstvena patofiziološka osnova. Do sada je poznato više čimbenika koji djeluju na ove molekularne mehanizme, a mogu se podijeliti na prenatalne (genetska predispozicija, intrauterini zastoj u rastu, korioamnionitis, trudnoćom izazvani hipertenzivni poremećaj majke, pušenje majke, socioekonomski status majke) i postnatalne (gestacijska bod, rodna masa, oskidativni stres, hiperoksija, mehanička ventilacija, perinatalna sepsa, otvoren duktus arteriozus, disbioza respiratornog trakta) rizične čimbenike (219).

1.3.4. Neurološko oštećenje

U SAD-u godišnje oko 12,000 nedonoščadi razvije intraventrikularnu hemoragiju (IVH) (220). Incidencija IVH u NVMRM je smanjena od 40 – 50 % u ranih 1980-ih do 20 % u kasnih 1980 - ih (221). Međutim, u posljednjih nekoliko desetljeća nije došlo do daljnjeg očekivanog smanjenja IVH (222). U nedonoščadi rodne mase od 500 – 750 g, IVH se javlja u 45% novorođenčadi (223). Stoga, IVH ostaje i dalje jedan od glavnih morbiditeta u nedonoščadi u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja diljem svijeta.

IVH obično započinje u periventrikularnom germinativnom matriksu. Germinativni matriks, koji se nalazi na glavi nucleus caudatusa i ispod ventrikularnog ependima, je visoko vaskularizirana nakupina prekursora glijalnih i neuronalnih stanica. Ova periventrikularna regija je izrazito ranjiva za pojavu krvarenja u nedonoščadi, i to obično u prvih 48 sati života. Kada je krvarenje u germinativni matriks značajno, dolazi do pucanja ependima te se ventrikli ispunjavaju krvlju. Stoga je IVH tipično posljedica progresije krvarenja koje je inicijalno nastalo u germinativnom matriksu. Većina ove novorođenčadi je asimptomatična i dijagnoza se postavlja u tijeku redovitih ultrazvučnih pregleda. Neka novorođenčad se prezentira suptilnim poremećajima razine svijesti, pokreta, tonusa, respiracija i očnih pokreta, a rijeđe se

zahvaćena novorođenčad prezentira pogoršanjem sa simptomima stupora, kome, decerebrirajućim položajem, generaliziranim epileptičkim napadajima i kvadriparezom (224).

IVH smanjuje preživljenje nedonoščadi i povećava rizik od velikog broja neuroloških posljedica. Zamijećen je veći mortalitet nedonoščadi sa IVH u odnosu na onu koja nisu razvila IVH (225). Nedonoščad sa težim oblicima IVH (3–4 stupanj) su izložena najvećem riziku razvoja posthemoragičnog hidrocefalusa, cerebralne paralize i mentalne retardacije, dok su novorođenčad sa blažim oblicima IVH (1–2 stupanj) izložena riziku pojave neuromotornih odstupanja (226, 227). Oko 45–85 % nedonoščadi sa teškim IVH razvije veće kognitivne deficite i oko 75 % njih treba specijalizirane oblike školovanja (228). Patogeneza IVH je multifaktorijalna i njegov razvoj se primarno pripisuje prirođenoj slabosti vaskulature germinativnog matriksa, poremećajima u cerebralnom protoku krvi te poremećajima trombocita i koagulacijskog sustava.

Brojni čimbenici rizika (niži Apgar zbroj, teški RDS, pneumotoraks, hipoksija, hiperkapnija, cerebralni napadaji, otvoren duktus arteriosus, trombocitopenija, infekcija i drugi) predisponiraju razvoj IVH (229 – 232). Čini se da svi ovi čimbenici, izuzev trombocitopenije, primarno djeluju na razvoj IVH tako što dovode do poremećaja cerebralnog protoka krvi.

1.3.5. Retinopatija prematuriteta

Retinopatija nedonoščadi (ROP) je vazoproliferativna bolest nezrele mrežnice koja može dovesti do teškog oštećenja vida ili sljepoće u malom, ali značajnom postotku te djece. Ona uključuje lepezu kliničkih prezentacija, od posve blage bolesti koja spontano prolazi do vrlo teških oblika s odvajanjem mrežnice (233).

Retinopatija nedonoščadi i dalje je glavni uzrok vizualnog morbiditeta, što uključuje i sljepoću, u ekstremno nezrele nedonoščadi diljem svijeta. Incidencija dječje sljepoće koja se povezuje sa ROP - om u SAD-u je 14 %, a u nekim zemljama u razvoju je i > 20 % (234). Prva epidemija ROP - a je bila tijekom 1950 - ih godina (235). Slobodna suplementacija kisika je bila glavni uzrok ove epidemije, te je hiperoksija bila glavni rizični čimbenik. Nakon toga je nastupilo razdoblje u kojem je, zbog povećane incidencije sljepoće, prihvaćen izuzetno restriktivan pristup suplementaciji kisika. Tada je došlo do porasta smrtnosti, no smanjila se incidencija ROP - a (235). Između 1970. i 2000. godine, značajan napredak u perinatalnoj njezi doveo je do značajnog poboljšanja preživljenja u vrlo nezrele nedonočadi (< 32 tjedna

gestacije). Ovo je kao posljedicu imalo drugu epidemiju ROP - a tijekom koje se smatrano da su hiperoksija i "normoksija" rizični čimbenik za razvoj teških oblika ROP - a, pogotovo u novorođenčadi ekstemno male rodne mase. Sa poboljšanim preživljenjem nedonoščadi i ograničenom dostupnošću njihovog praćenja u mnogim zemljama u razvoju opisana je 3. epidemija ROP-a između 2000. i 2010. godine. Ono što je bilo izrazito zabrinjavajuće je to što su od bolesti obolijevala veća i zrelija nedonoščad u usporedbi sa nedonoščadi u visokorazvijenim zemljama (236, 237).

Nekoliko randomiziranih kliničkih istraživanja je ispitivalo učinak niske (85 – 89 %) u usporedbi sa visokom SpO2 (91 – 95 %) na incidenciju ROP – a u NVMRM (238 – 240). Rezultati ovih istraživanja nisu konzistentna. Dva istraživanja (238, 239) su pokazala značajno smanjenje incidencije teških oblika ROP - a i bronhopulmonalne displazije, no zamijećen je povećan mortalitet u ovim istraživanjima. U *Canadian Oxygen Trial* istraživanju (240), nije zamijećen povećani mortaliet niti povećana incidencija neuromotoričkog odstupanja u dobi 18 mjeseci života. Stručnjaci sada preporučuju da se SpO2 održava između 90 i 95 % (241). U istraživanju iz 2016. godine postavljanje ciljne SpO2 saturacije sa 88 – 92 % na 91 – 95 % u nedonoščadi gestacijske dobi < 30 tjedana je dovelo do povećanja incidencije ROP – a (242). Ukoliko se prihvate više ciljne vrijednosti SpO2 tijekom liječenja moglo bi doći do 4. epidemije ROP-a.

2. Hipoteza

Zbrojevni sustav početne težine bolesti novorođenčadi vrlo male rodne mase temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i reanimacijskim mjerama u neposrednom zbrinjavanju bolje predviđa smrt i pojavnost morbiditeta karakterističnih za novorođenčad vrlo male rodne mase u usporedbi sa kliničkim indeksom rizika za novorođenčad (prema engl. *Clinical risk index for babies*; skraćeno CRIB).

3. Ciljevi istraživanja

Specifični su ciljevi istraživanja:

- razviti neonatalni zbrojevni sustav početne težine bolesti temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i neposrednom zbrinjavanju unutar sat vremena od poroda

- validirati novi neonatalni zbrojevni sustav na neovisnoj kohorti novorođenčadi vrlo male rodne mase

- usporediti novi neonatalni zbrojevni sustav početne težine bolesti s kliničkim indeksom rizika za novorođenčad (prema engl. *Clinical risk index for babies*; skraćeno CRIB)

- ispitati pojavnost neonatalnog poboljevanja u obje kohorte (bronhopulmonalna displazija, neurološko oštečenje te retinopatija prematuriteta)

- usporediti sposobnost novog neonatalnog zbrojevnog sustava težine bolesti da predvidi pojavu neonatalnog morbiditeta u odnosu na klinički indeks rizika za novorođenčad (umjerenu/tešku bronhopulmonalnu displaziju, neurološko oštećenje te retinopatiju prematuriteta)

4. Ispitanici i postupci

4.1. Etička načela

Istraživanje su odobrila Etička povjerenstva ustanova uključenih u istraživanje i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek (URBROJ: 2158-61-07-19-51). Identitet bolesnika bio je zaštićen.

4.2. Ustroj studije

Povijesno kohortno istraživanje je obuhvatilo svu živorođenu novorođenčad rođenu i zbrinutu u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine u dvije hrvatske perinatalne regije i to u: Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu - Klinika za pedijatriju KBC Osijek, Zavod za intenzivno liječenje i neonatologiju - Klinika za pedijatriju KBC Rijeka, Odjel za pedijatriju - Opća županijska bolnica Vukovar, Odjel za pedijatriju - Opća županijska bolnica Vinkovci, Odjel za pedijatriju - Opća županijska bolnica Našice, Odjel za pedijatriju - Opća županijska bolnica Požega, Odjel za pedijatriju - Opća županijska bolnica Slavonski Brod, Odjel za pedijatriju - Opća županijska bolnica Pula, Odjel za pedijatriju - Opća županijska bolnica Gospić.

Kohorta za validaciju novog zbrojevnog sustava su novorođenčad vrlo male rodne mase koja zadovoljavaju uključujuće kriterije, a liječena su u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, Klinike za pedijatriju, KBC Osijek od 01. 01. 2017. – 31. 12. 2018. godine.

Za uočavanje srednjeg efekta u razlici numeričkih varijabli između pet nezavisnih skupina ispitanika, uz razinu značajnosti od 0.05 i snagu 0.8, minimalna potrebna veličina uzorka je 200 ispitanika (izračun napravljen pomoću programa G*Power inačica 3.1.2, Franz Faul, Universität Kiel, Germany).

4.3. Ispitanici

U istraživanje su uključena 352 novorođenčeta koja zadovoljava sljedeće kriterije:

Kriteriji za uključenje ispitanika u istraživanje su:

1. Rodna masa < 1500g
2. Gestacijska dob kod poroda ≥ 22 tjedana trudnoće
3. Porod i liječenje u ustanovama u kojima se provodi istraživanje

Isključujući kriteriji:

1. Palijativna skrb neposredno po porodu

4.4. Postupci

Podaci o svoj živorođenoj novorođenčadi koja zadovoljavaju kriterije uključivanja u istraživanje u ustanovama u kojima se provodi istraživanje u razdoblju od 01. 01. 2014. do 31. 12. 2016. su prikupljeni korištenjem obrasca za prikupljanje podataka iz medicinske dokumentacije ustanova u kojima su porođeni te liječeni. (Prilog 1.) Ova novorođenčad je originalna kohorta iz koje je razvijen novi neonatalni zbrojevni sustav početne težine bolesti.

Validacijska kohorta za novi zbroj početne težine bolesti su novorođenčad koja zadovoljavaju uključujuće kriterije, a liječena su u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, Klinike za pedijatriju, KBC Osijek od 01. 01. 2017. – 31. 12. 2018. godine. Podaci su prikupljeni korištenjem obrasca za prikupljanje podataka iz medicinske dokumentacije (Prilog 1.).

Metodom logističke regresije u originalnoj kohorti novorođenčadi vrlo male rodne mase identificirani su čimbenici rizika koji utječu na preživljenje do otpusta iz bolnice. Na temelju ovih saznanja, te na temelju do sada poznatih kliničkih čimbenika rizika iz literature svakom od navedenih čimbenika rizika je dodijeljena brojčana vrijednost. Ispitivani čimbenici rizika su:

a) Dob trudnoće ili gestacijska dob definirana prema ultrazvučnoj ginekološkoj procjeni tijekom prvog tromjesečja trudnoće; prema datumu prvog dana zadnje menstruacije ili ukoliko nema navedenih podataka pomoću kliničkog pregleda neposredno po porodu i/ili nove Ballardove procjene (prema engl. *new Ballard score*).

b) Rodna masa je izražena u gramima (raspon od 250 g – 1499 g).

c) Korioamnionitis je definiran na temelju kliničke sumnje a ukoliko prije poroda postoji najmanje jedan od slijedećih kriterija: febrilitet majke (T > 37,7 °C), napetost maternice, fetalna tahikardija, tahikardija majke, zaudarajuća ili purulentna plodna voda, ruptura plodnih ovoja > 16 sati, izolat bakterije u rodnici ili perineumu unutar tjedan dana prije poroda.

d) Način poroda je prirodnim putem ili carskim rezom.

e) Preeklampsija je definirana hipertenzivnim sindromom koji se javlja u trudnice nakon 20 tjedana trudnoće, a očituje se kao stalna hipertenzija (definirana kao arterijski tlak (RR) ≥140 mmHg u sistoli i / ili ≥ 90 mmHg dijastolički na temelju najmanje 2 mjerenja u razmaku većem od 4 sata) te prisustvom jednog od sljedećih nalaza: 1) proteinurija (≥ 0,3 g / 24 sata; 2) dokaz sistemske zahvaćenosti poput bubrežnog oštećenja (povišene vrijednosti kreatinina), zahvaćanje jetre (povišene vrijednosti transaminaza), neurološke komplikacije (glavobolja); 3) fetalni zastoj u rastu (< 10. percentile za dob trudnoće).

f) Prenatalna primjena kortikosteroida se smatra potpunom ukoliko je majka primila najmanje 4 doze deksametazona svakih 6 sati, nepotpunom će se smatrati primjena < 4 doze, a ukoliko majka nije primila ni jednu dozu definirat će se izostalom.

g) Ustanovom poroda i inicijalnog zbrinjavanja su klasificirane sve ustanove koje sudjeluju u istraživanju i to sukladno razini neonatalne ustanove (243). Rizičnim čimbenikom se smatra porod u neonatalnim ustanovama (NU) I. ili II. razine.

h) Metoda začeća je spontana ili pomoću metoda pomognute oplodnje (MPO) (inseminacija u maternicu ili jajovod, izvantjelesna oplodnja i intracitoplazmatska injekcija spermija).

i) Reanimacijske mjere u neposrednom zbrinjavanju (unutar sat vremena od poroda) su definirane kao:

1) standardna njega (umotavanje novorođenčeta po porodu u polietilensku vrećicu, ručnike sa ili bez prethodnog sušenja i / ili primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u rađaonici (CPAP).

2) ventilacija pozitivnim tlakom (putem samoširećeg balona i maske i/ili putem specijaliziranog uređaja za ventilaciju novorođenčadi (T nastavak);

3) intubacija (u rađaonici ili unutar sat vremena od poroda)

4) opsežne mjere reanimacije (primjena adrenalina, bikarbonata, bolusa tekućine i / ili vanjska masaža srca unutar prvih sat vremena života)

j) Apgar zbroj u petoj minuti je definiran od strane kliničara, a sukladno Apgar procjeni u 5 minuti života (raspon 0 – 10).

Statističkim metodama je ispitana specifičnost i senzitivnost novog zbrojevnog sustava u originalnoj kohorti. Klinički indeks rizika za novorođenčad (CRIB) je izračunat za svakog ispitanika sukladno uputama autora (Prilog 2.).

Ispitano je postoji li razlika u diskriminacijskoj sposobnosti, specifičnosti i senzitivnosti za mortalitet do otpusta iz bolnice između dva zbrojevna sustava početnog zdravstvenog rizika.

Mortalitet do otpusta iz bolnice je definiran kao smrt prije otpusta iz bolnice. Novorođenčad koja je premještana u inozemnu ustanovu tijekom liječenja ili ona koja su otpuštena u specijaliziranu ustanovu nakon završetka hospitalizacije su definirana kao preživjela.

Dodatno je ispitana diskriminacijska sposobnost, specifičnost i senzitivnost za mortalitet do otpusta iz bolnice između rodne mase, dobi trudnoće te Apgar zbroja u 5 minuti u odnosu na novi zbroj početne težine bolesti.

Potom je validiran novi zbrojevni sustav početne težine bolesti u kohorti za validaciju.

Potom je ispitana pojavnost neonatalnog morbiditeta u obje kohorte (bronhopulmonalna displazija, neurološko oštećenje te retinopatija prematuriteta) i to sukladno slijedećim kriterijima:

1. Bronhopulmonalna displazija: stupanj bronhopulmonalne displazije (BPD) je definiran ovisno o težini bolesti prema smjernicama Nacionalnog instituta za dječje zdravlje i ljudski razvoj (prema engl. *"National Institute of Child Health and Human Development"*, skraćeno NICHHD) (212). Za novorođenčad rođenu < 32 tjedna dobi trudnoće bolest je dijagnosticirana u postmenstrualnoj dobi 36 tjedana ili kod otpusta iz bolnice, ovisno o tome što nastupi prvo. Dijagnostički kriteriji uključuju: oksigenoterapiju u trajanju najmanje 28 dana te nakon toga ukoliko je dijete na sobnom zraku (blaga BPD), < 30 % dodatnog kisika (umjerena BPD) ili > 30 % dodatnog kisika i / ili upotreba respiratorne potpore (teška BPD).

Za novorođenčad rođenu sa više od 32 tjedna gestacijske dobi dijagnostički kriteriji uključuju dodatni kisik najmanje 28 dana, te ukoliko je nakon toga dijete na sobnom zraku bolest je klasificirana kao blaga BPD, ukoliko je na < 30 % dodatnog kisika kao umjerena BPD,

a ukoliko je na > 30 % dodatnog kisika ili na nekoj vrsti respiratorne potpore kao teška BPD u dobi 56 dana života ili kod otpusta, što dođe ranije. U analizu čimbenika pobolijevanja novorođenčadi od BPD-a su uključena sva novorođenčad sa preživljenjem do 36 tjedna postmenstrualne dobi (koja su rođena sa manje od 32 tjedna gestacije) i ona koja su otpuštena kući ili hospitalizirana do 56 dana života (novorođenčad koja su rođena sa više od 32 tjedna gestacijske dobi).

2. Neurološko oštećenje: neurološko oštećenje je definirano kao intraventrikularna hemoragija sukladno Papile klasifikaciji (244), i to kao intraventrikularno krvarenje s dilatacijom lumena komora i / ili intraparenhimno krvarenje (IVH ≥ III stupanj). Uključena će biti sva novorođenčad u koje je učinjen ultrazvučni pregled mozga ili magnetska rezonancija (MR) ili kompjuterizirana tomografija (CT) glave.

3. Retinopatija prematuriteta: stupanj retinopatije prematuriteta je definiran sukladno međunarodnoj klasifikaciji retinopatije prematuriteta (prema engl. "*The International Classification of Retinopathy of Prematurity*") (245), a u istraživanje su uključena sva novorođenčad iz skupine ispitanika u koje je učinjen oftalmološki pregled. Klinički značajna retinopatija prematuriteta je definirana kao ona koja je zahtijevala liječenje (intravitrealnu primjenu bevacizumaba i / ili lasersku fotokoagulaciju).

Potom je ispitana sposobnost novog zbrojevnog sustava početne težine bolesti da predvidi pojavu neonatalnog morbiditeta (umjerenu i tešku bronhopulmonalnu displaziju, neurološko oštećenje te klinički značaju retinopatiju prematuriteta) te su rezultati uspoređeni sa kliničkim indeksom rizika za novorođenčad i to u obje kohorte.

4.5. Statistički postupci

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su $\chi 2$ testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički su podatci opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona.

Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dvaju nezavisnih skupina testirane su zbog odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyjevim U testom. Logističkom regresijom ocijenio se utjecaj više čimbenika na vjerojatnost smrti do otpusta iz bolnice, umjerene i teške BPD, klinički značajan ROP te neurološkog oštećenja u originalnoj i

validacijskoj kohorti. ROC (prema engl. *Receiver Operating Characteristic*) analiza primijenila se za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (prema engl. *area under the curve*, AUC), specifičnosti, osjetljivosti ispitivanih parametara u slučaju smrtnosti do otpusta iz bolnice, umjerene i teške bronhopulmonale displazije, pojavnost klinički značajnog ROP-a, te neurološkog oštećenja u originalnoj i validacijskoj kohorti.

Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina je značajnosti postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version MedCalc Statistical Software version 19.0.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2019) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp.Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

5. Rezultati

5.1. Ishodi i obilježja novorođenčadi vrlo male rodne mase uključenih u razvoj novog zbrojevnog sustava početne težine bolesti

U istraživanje je uključeno 252 novorođenčeta vrlo male rodne mase u originalnoj kohorti te 100 novorođenčadi vrlo male rodne mase u validacijskoj kohorti.

Između dvije kohorte nije nađeno razlike u smrtnosti do otpusta iz bolnice, pojavnosti umjerene i teške BPD, kao niti pojavnosti klinički značajnog ROP-a. U validacijskoj kohorti je nađena značajno manja pojavnost neurološkog oštećenja (12,5 % vs 24,5 %; P = 0,02)). U originalnoj kohorti probir na ROP je učinjen u 183 novorođenčadi, kriterije za ispitivanje pojavnosti neurološkog oštećenja (IVH ≥ 3 stupnja) je zadovoljilo 164 novorođenčeta, a kriterije za ocjenu stupnja BPD-a je zadovoljilo ukupno 178 novorođenčadi.

U validacijskoj kohorti probir na ROP je učinjen u 78 novorođenčadi, kriterije za ispitivanje pojavnosti neurološkog oštećenja (IVH ≥ 3 stupnja) je zadovoljilo 88 novorođenčadi, a kriterije za ocjenu stupnja BPD-a je zadovoljilo ukupno 78 novorođenčadi. Ishodi su prikazani u Tablici 5.1.

Tablica 5.1. Ishodi novorođenčadi u originalnoj i validacijskoj kohorti

Ishod	Broj (%)			P*
	Originalna kohorta	Validacijska kohorta	Ukupno	
Smrtnost do otpusta iz bolnice (n = 252 : 100)	73 (29)	22 (22)	95 (27)	0,18
Retinopatija prematuriteta (klinički značajna) (n = 183:78)	39 (21,3)	14 (17,9)	53 (20,3)	0,54
Neurološko oštećenje (n = 229 : 88)	56 (24,5)	11 (12,5)	67 (21,1)	**0,02**
Bronhopulmonalna displazija (umjerena i teška) (n = 178 : 78)	36 (20,2)	17 (21,8)	53 (20,7)	0,76

*χ^2 test

U validacijskoj kohorti više novorođenčadi je primilo kortikosteroidnu profilaksu, te je registrirana manja pojavnost preeklampsije (20,2% vs. 11%; P = 0,04). Novorođenčad u validacijskoj kohorti je imala veću pojavnost korioamnionitisa (68 % vs. 47,6 %; P < 0,001) te veći AS u 5 minuti (medijan: 7 vs 8; P < 0,001) (Tablica 5.2).

Tablica 5.2. Obilježja novorođenčadi u originalnoj i validacijskoj kohorti

Obilježje	Originalna kohorta (n = 252)	Validacijska kohorta (n = 100)	Hodges-Lehmannova razlika	95% interval pouzdanosti	P*
Gestacijska dob (tjedni) [Medijan (interkvartilni raspon)]	28 (26 – 30)	28 (25,3 – 30)	0	-1 do 1	0,81†
Tjelesna masa (g) [Medijan (interkvartilni raspon)]	1010 (780 – 1286,8)	1028,5 (774 – 1280)	-11	-86,0 do 60	0,73†
Metoda začeća (MPO) [n(%)]	35 (13,9)	13 (13)			0,83
Multipla trudnoća [n(%)]	61 (24,2)	21 (21)			0,52
Porod carskim rezom [n(%)]	188 (74,6)	79 (79)			0,39
Prenatalni kortikosteroidi [n(%)]					
Ne	115 (45,6)	25 (25)			**0,001**
Djelomično	31 (12,3)	23 (23)			
Potpuno	106 (42,1)	52 (52)			
Preeklampsija majke [n(%)]	51 (20,2)	11 (11)			**0,04**
Korioamnionitis [n(%)]	120 (47,6)	68 (68)			**0,001**
Ustanova poroda (NU‡ III razine) [n(%)]	226 (89,7)	94 (94)			0,20
AS§ u 1 minuti [Medijan (interkvartilni raspon)]	6 (4 – 8)	7 (4 – 9)	1,0	0 do 1	0,07†
AS§ u 5 minuti [Medijan (interkvartilni raspon)]	7 (5 – 9)	8 (7 – 10)	1,0	0 do 2	**<0,001**†
CRIB‖ [Medijan (interkvartilni raspon)]	2 (1 – 7)	2 (1 – 8)	0	0 do 1	0,31†
Zbrinjavanje u rađaonici [n(%)]					
Standardna njega	107 (42,6)	39 (39)			0,80
Ventilacija pozitivnim tlakom	35 (13,9)	18 (18)			
Intubacija	94 (37,5)	37 (37)			
Opsežne mjere reanimacije	15 (6)	6 (6)			

*χ^2 test; †Mann Whitney U test; ‡neonatalna ustanova; §Apgar zbroj; ‖ Klinički indeks rizika za novorođenčad

5.2. Smrtnost do otpusta iz bolnice

5.2.1. Smrtnost do otpusta iz bolnice i čimbenici rizika iz perinatalnog razdoblja

Pri analizi utjecaja na smrtnost do otpusta iz bolnice promatrano je više varijabli i to: dob trudnoće ili gestacijska dob, rodna masa, klinički indeks rizika za novorođenčad, način poroda, korioamnionitis, multipla trudnoća, preeklampsija, prenatalna primjena kortikosteroida, razina ustanove poroda i inicijalnog zbrinjavanja, metoda začeća, reanimacijske mjere u neposrednom zbrinjavanju (unutar sat vremena od poroda), te Apgar zbroj u prvoj i petoj minuti.

5.2.1.1. Smrtnost do otpusta iz bolnice i gestacijska dob

Ukupna smrtnost do otpusta iz bolnice u obje kohorte je iznosila 26,8 % (95/352). U originalnoj kohorti je iznosila 29 % (73/252) a u validacijskoj kohorti je iznosila 22 % (22/100). Podjela novorođenčadi po 2-tjednim intervalima gestacijske dobi i ishodi prikazana je u Tablici 5.3.

Tablica 5.3. Podjela novorođenčadi po 2 - tjednim intervalima gestacijske dobi i smrtnost do otpusta iz bolnice

Gestacijska dob (tjedni)	Broj (%) u odnosu na ishod			P*
	Preživjeli do izlaska iz bolnice	Umrli	Ukupno	
Svi ispitanici				
22 – 23	2 (0,8)	24 (25,3)	26 (7,4)	**<0,001**
24 – 25	20 (7,8)	41 (43,2)	61 (17,3)	
26 – 27	54 (21)	18 (18,9)	72 (20,5)	
28 – 29	73 (28,4)	8 (8,4)	81 (23)	
30 – 31	61 (23,7)	0	61 (17,3)	
32 – 33	35 (13,6)	3 (3,2)	38 (10,8)	
34 – 35	8 (3,1)	1 (1,1)	9 (2,6)	
36 – 37	3 (1,2)	0	3 (0,9)	
38 – 39	1 (0,4)	0	1 (0,3)	
Ukupno	257 (100)	95 (100)	352 (100)	
Originalna kohorta				
22 – 23	0	17 (23,3)	17 (6,7)	**<0,001**
24 – 25	14 (7,8)	31 (42,5)	45 (17,9)	
26 – 27	37 (20,7)	15 (20,5)	52 (20,6)	
28 – 29	51 (28,5)	7 (9,6)	58 (23)	
30 – 31	40 (22,3)	0	40 (15,9)	
32 – 33	28 (15,6)	2 (2,7)	30 (11,9)	
34 – 35	7 (3,9)	1 (1,4)	8 (3,2)	
36 – 37	1 (0,6)	0	1 (0,4)	
38 – 39	1 (0,6)	0	1 (0,4)	
Ukupno	179 (100)	73 (100)	252 (100)	
Validacijska kohorta				
22 – 23	2 (2,6)	7 (31,8)	9 (9)	**<0,001**
24 – 25	6 (7,7)	10 (45,5)	16 (16)	
26 – 27	17 (21,8)	3 (13,6)	20 (20)	
28 – 29	22 (28,2)	1 (4,5)	23 (23)	
30 – 31	21 (26,9)	0)	21 (21)	
32 – 33	7 (9)	1 (4,5)	8 (8)	
34 – 35	1 (1,3)	0	1 (1)	
36 – 37	2 (2,6)	0	2 (2)	
38 – 39	2 (2,6)	7 (31,8)	9 (9)	
Ukupno	78 (100)	22 (100)	100 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Granica preživljenja (dob trudnoće u kojoj je preživljenje ≥ 50 %) je u obje kohorte je u gestacijskoj dobi između 26. – 27. tjedna gestacije; u originalnoj kohorti kao i u validacijskoj kohorti (Tablica 5.4.)

Tablica 5.4. Preživljenje do otpusta iz bolnice u 2 - tjednim intervalima gestacijske dobi

Gestacijska dob (tjedni)	Aritmetička Sredina	95% CI*	Preživljenje	Logrank test
Svi ispitanici				
22 – 23	11,8	-	(26:2) 4%	
24 – 25	44,9	31,4 – 58,4	(41:20) 16,8%	
26 – 27	71,2	59,1 – 83,2	(18:54) 61,1%	
28 – 29	53,6	48,4 – 58,9	(8:73) 90,1%	
30 – 31	49,6	44,7 – 54,5	(0:61) 100%	< **0,001**
32 – 33	37,6	31,9 – 43,3	(3:35) 92,1%	
34 – 35	35,4	17,1 – 53,8	(1:8) 88,9%	
36 – 37	27,0	5,8 – 48,2	(0:3) 100%	
38 – 39	24,0	-	(0:1) 100%	
Originalna kohorta				
22 – 23	9,76	1,57 – 21,1	(17:0) 0%	
24 – 25	45,2	29,2 – 61,2	(31:14) 16,1%	
26 – 27	74,6	58,6 – 90,6	(15:37) 58,5%	
28 – 29	51,6	45,04 – 58,2	(7:51) 89,1%	
30 – 31	54,9	48,1 – 61,7	(0:40) 100%	< **0,001**
32 – 33	38,6	32,3 – 44,9	(2:28) 93,3%	
34 – 35	35,3	13,9 – 56,6	(1:7) 87,5%	
36 – 37	-	-	(0:1) 100%	
38 – 39	-	-	(0:1) 100%	
Validacijska kohorta				
22 – 23	15,6	-	(7:2) 12,5%	
24 – 25	44,1	16,1 – 72	(10:6) 37,5%	
26 – 27	62,2	48,8 – 75,6	(3:17) 85%	
28 – 29	58,7	50,3 – 67,1	(1:22) 95,7%	< **0,001**
30 – 31	39,5	36,9 – 42,1	(0:21) 100%	
32 – 33	33,9	17,8 – 49,9	(1:7) 87,5%	
34 – 35	-	-	(0:1) 100%	
36 – 37	23	-	(0:2) 100%	

*interval pouzdanosti

5.2.1.2. Smrtnost do otpusta iz bolnice i rodna masa

Od svih ispitanika najveći udio NVMRM je bio rodne mase između 1250 i 1499 g (27,27%; 96 / 352). Ukupan broj ispitanika u obje kohorte te podjela u 250-gramskim težinskim kategorijama prikazani su u Tablici 5.5.

Tablica 5.5. Podjela ispitanika po 250 g kategorijama porodne težine i smrtnost do otpusta iz bolnice

	Broj (%) u odnosu na ishod			P*
	Preživjeli do izlaska iz bolnice	Umrli	Ukupno	
Svi ispitanici				
< 499 g	0	13 (13,7)	13 (3,7)	**<0,001**
500 – 749 g	23 (8,9)	44 (46,3)	67 (19)	
750 – 999 g	65 (25,3)	25 (26,3)	90 (25,6)	
1000 – 1249 g	78 (30,4)	8 (8,4)	86 (24,4)	
1250 – 1499 g	91 (35,4)	5 (5,3)	96 (27,3)	
Ukupno	257 (100)	95 (100)	352 (100)	
Originalna kohorta				
< 499 g	0	8 (11)	8 (3,2)	**<0,001**†
500 – 749 g	14 (7,8)	35 (47,9)	49 (19,4)	
750 – 999 g	46 (25,7)	19 (26)	65 (25,8)	
1000 – 1249 g	53 (29,6)	7 (9,6)	60 (23,8)	
1250 – 1499 g	66 (36,9)	4 (5,5)	70 (27,8)	
Ukupno	179 (100)	73 (100)	252 (100)	
Validacijska kohorta				
< 499 g	0	5 (22,7)	5 (5)	**<0,001**†
500 – 749 g	9 (11,5)	9 (40,9)	18 (18)	
750 – 999 g	19 (24,4)	6 (27,3)	25 (25)	
1000 – 1249 g	25 (32,1)	1 (4,5)	26 (26)	
1250 – 1499 g	25 (32,1)	1 (4,5)	26 (26)	
Ukupno	78 (100)	22 (100)	100 (100)	

*χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

U obje kohorte nije bilo novorođenčadi rodne mase manje od 499 grama koja su preživjela. U težinskoj kategoriji od 500 – 749 g ukupno preživljenje je iznosilo za obje kohorte 33 %. (Tablica 5.6.)

Tablica 5.6. Preživljenje do otpusta iz bolnice u odnosu na 250-gramske težinske kategorije rodne mase

Rodna masa	Aritmetička sredina	95% CI*	Preživljenje do otpusta iz bolnice	Logrank test
Svi ispitanici				
< 499 g	3,4	1,6 - 5,2	(13:0) 0%	
500 – 749 g	86,3	59,9 - 112,6	(44:23) 33%	
750 – 999 g	156,5	120,3 - 192,6	(25:65) 72,2%	**< 0,001**
1000 – 1249 g	188,3	176,0 - 200,6	(8:78) 90,7%	
1250 – 1499 g	111,06	95,6 - 126,5	(5:91) 94,8%	
Ukupno	159,0	134,9 - 183,0	(95:257) 73.0.%	
Originalna kohorta				
< 499 g	4,4	1,7 – 7,04	(8:0) 0%	
500 – 749 g	75,5	46,3 – 104,8	(35:14) 28%	
750 – 999 g	155,9	118,5 – 193,4	(19:46) 71%	**< 0,001**
1000 – 1249 g	183,9	167,8 – 199,9	(7:53) 88,1%	
1250 – 1499 g	117,0	110,6 – 123,4	(4:66) 95,5%	
Ukupno	155,1	130,1 – 180,0	(73:179) 71,03%	
Validacijska kohorta				
< 499 g	1,8	0,8 – 2,76	(5:0) 0%	
500 – 749 g	70,4	37,6 – 103,1	(9:9) 47,1%	
750 – 999 g	72,9	58,2 – 87,7	(6:19) 76%	**< 0,001**
1000 – 1249 g	94,1	86,7 – 101,6	(1:25) 96%	
1250 – 1499 g	72,0	67,8 – 76,2	(1:25) 96%	
Ukupno	110,9	99,1 – 122,9	(22:78) 78.1%	

*interval pouzdanosti

5.2.1.3. Smrtnost do otpusta iz bolnice i klinički indeks rizika za novorođenčad

Svakom novorođenčetu dodjeljena je vrijednost CRIB zbroja sukladno uputama autora (vidi Prilog 2.) U obje kohorte najveći broj novorođenčadi je imalo CRIB zbroj 0 - 2 (n = 197). U ove novorođenčadi smrtnost do otpusta iz bolnice je iznosila 3 %. CRIB zbroj ≥ 12 je imalo ukupno 38 novorođenčadi. Smrtnost do otpusta iz bolnice u ove novorođenčadi je iznosila 97,3%. (Tablica 5.7.)

Tablica 5.7. Ishodi liječenja prema bodovnim kategorijama kliničkog indeksa rizika za novorođenčad

CRIB‡ (vrijednost)	Broj (%) u odnosu na ishod			P*
	Preživjeli do otpusta iz bolnice	Umrli do otpusta iz bolnice	Ukupno	
Svi ispitanici				
0 – 2	191 (74,3)	6 (6,3)	197 (56)	**<0,001**
3 – 5	32 (12,5)	11 (11,6)	43 (12,2)	
6 – 8	21 (8,2)	21 (22,1)	42 (11,9)	
9 – 11	12 (4,7)	20 (21,1)	32 (9,1)	
12 – 14	1 (0,4)	14 (14,7)	15 (4,3)	
15 – 17	0	17 (17,9)	17 (4,8)	
18 – 20	0	6 (6,3)	6 (1,7)	
Ukupno	257 (100)	95 (100)	352 (100)	
Originalna kohorta				
0 – 2	136 (76)	5 (6,8)	141 (56)	**<0,001**†
3 – 5	22 (12,3)	10 (13,7)	32 (12,7)	
6 – 8	15 (8,4)	18 (24,7)	33 (13,1)	
9 – 11	6 (3,4)	16 (21,9)	22 (8,7)	
12 – 14	0	8 (11)	8 (3,2)	
15 – 17	0	10 (13,7)	10 (4)	
18 – 20	0	6 (8,2)	6 (2,4)	
Ukupno	179 (100)	73 (100)	252 (100)	
Validacijska kohorta				
0 – 2	55 (70,5)	1 (4,5)	56 (56)	**<0,001**†
3 – 5	10 (12,8)	1 (4,5)	11 (11)	
6 – 8	6 (7,7)	3 (13,6)	9 (9)	
9 – 11	6 (7,7)	4 (18,2)	10 (10)	
12 – 14	1 (1,3)	6 (27,3)	7 (7)	
15 – 17	0	7 (31,8)	7 (7)	
Ukupno	78 (100)	22 (100)	100 (100)	

*χ^2 test; †Fisherov egzaktni test; ‡ Klinički indeks rizika za novorođenčad

5.2.1.4. Smrtnost do otpusta iz bolnice i ostali perinatalni čimbenici rizika

Tablica 5.8. Ostali perinatalni rizici čimbenici i utjecaj na negativni ishod (smrtnost do otpusta iz bolnice)

Rizični čimbenik	Preživjeli do otpusta iz bolnice (originalna kohorta)	Umrli do otpusta iz bolnice (originalna kohorta)	Hodges-Lehmannova razlika	95% interval pouzdanosti	P*
Metoda začeća (MPO‡) [n(%)]	24 (13,4)	11 (15,1)			0,73
Spol (Ž/M) [n %]	84/95 (46,9/53,1)	42/31 (57,5/42,5)			0,13
Multipla trudnoća [n(%)]	45 (25,1)	16 (21,9)			0,59
Porod carskim rezom [n(%)]	141 (78,8)	45 (61,6)			0,02
Prenatalni kortikosteroidi [n(%)]					
Ne	82 (45,8)	33 (45,2)			0,99
Djelomično	22 (12,3)	9 (12,3)			
Potpuno	75 (41,9)	31 (42,5)			
Preeklampsija majke [n(%)]	41 (22,9)	10 (13,7)			0,10
Korioamnionitis [n(%)]	80 (44,7)	40 (54,8)			0,15
Ustanova poroda (NU§ I i II razine) [n(%)]	17 (9,5)	9 (12,3)			0,50
AS‖ u 1. minuti [Medijan (interkvartilni raspon)]	7 (5 – 9)	4 (2 – 6)	-3	-4 do -2	**<0,001**†
AS‖ u 5. minuti [Medijan (interkvartilni raspon)]	8 (6 – 10)	5 (3 – 7)	-3	-4 do -2	**<0,001**†
Zbrinjavanje u rađaonici [n(%)]					
Standardna njega	103 (57,9)	4 (5,25)			**<0,001**
Ventilacija pozitivnim tlakom	29 (16,3)	6 (8,2)			
Intubacija	42 (23,6)	52 (71,2)			
Opsežne mjere reanimacije	4 (2,2)	11 (15,1)			

*χ^2 test; †Mann Whitney U test; ‡medicinski potpomognuta oplodnja; §neonatalna ustanova; ‖Apgar zbroj

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će doći do smrti do otpusta iz bolnice (zavisna varijabla). Za nezavisne varijable uzeli smo varijable koje su se pokazale značajne ili se kao značajne spominju u literaturi: rodna masa, gestacijska dob, klinički indeks rizika za novorođenčad, metoda začeća, spol, multipla trudnoća, način

poroda, prenatalna primjena kortikosteroida, preeklampsija majke, korioamnionitis, razina neonatalne ustanove poroda, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti te način zbrinjavanja u rađaonici (Tablica 5.9.)

Tablica 5.9. Utjecaj pojedinih prediktora na pojavnost negativnog ishoda (smrtnost do otpusta iz bolnice) u originalnoj kohorti – univarijatna regresijska analiza

Prediktor	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	4,49	0,64	49,6	**<0,001**	89,8	25,7 do 314,3
701 – 900 g	2,55	0,54	22,7	**<0,001**	12,8	4,49 do 36,63
901 – 1199 g	0,62	0,59	1,1	0,29	1,9	0,58 do 5,98
Gestacijska dob (≤ 25 tjedana)	3,12	0,37	70,3	**<0,001**	22,6	10,9 do 46,91
CRIB*	0,51	0,06	65,0	**<0,001**	1,67	1,47 do 1,89
Metoda začeća (MPO†)	0,14	0,39	0,12	0,73	1,15	0,53 do 2,48
Spol (Muški)						
Ženski	-0,43	0,28	2,32	0,13	0,65	0,38 do 1,13
Multipla trudnoća	-0,18	0,33	0,29	0,59	0,84	0,44 do 1,59
Carski rez	-0,74	0,29	6,06	**0,01**	0,48	0,27 do 0,86
Prenatalni kortikosteroidi (potpuno)						
Ne	0,027	0,29	0,008	0,93	0,97	0,54 do 1,74
Djelomično	-0,10	0,45	0,001	0,98	0,99	0,41 do 2,38
Preeklampsija majke	-0,63	0,38	2,66	0,10	0,53	0,25 do 1,13
Korioamnionitis	0,41	0,28	2,11	0,15	1,5	0,87 do 2,59
Ustanova poroda (NU‡ I i II razine)	0,29	0,44	0,45	0,50	1,34	0,57 do 3,16
AS‖ u 1. minuti	-0,36	0,06	36,3	**<0,001**	0,70	0,62 do 0,79
AS‖ u 5. minuti	-0,50	0,07	45,6	**<0,001**	0,61	0,52 do 0,70
Zbrinjavanje u rađaonici						
Standardno zbrinjavanje						
Ventilacija pozitivnim tlakom	1,67	0,68	6,1	**0,01**	5,3	1,4 do 20,2
Intubacija	3,46	0,55	39,6	**<0,001**	31,9	10,8 do 93,7
Opsežne mjere reanimacije	4,26	0,78	30,2	**<0,001**	70,8	15,5 do 323,4

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †medicinski potpomognuta oplodnja; ‡neonatalna ustanova; ‖Apgar zbroj

Za izvođenje modela predviđanja negativnog ishoda primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Koristila se kod odabira prediktora engl. *stepwise* logistička regresija, primijenio se kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kriterij u istraživanju je odabrana granična vrijednost od 0,20. Samo su dva nezavisna prediktora dala jedinstveni statistički

značajan doprinos modelu i to je klinički indeks rizika za novorođenčad zbroj i Apgar zbroj u 5. minuti (Hosmer – Lemeshow test, P = 0,92). Model je u cijelosti statistički značajan (χ^2 = 155,3; P < 0,001), i u cjelini objašnjava između 46,1 % (po Cox & Snell) i 65,9 % (po Negelkerke) varijance prisutnosti negativnog ishoda, i točno klasificira 85,7 % slučajeva (Tablica 5.10.).

Tablica 5.10. Predviđanje vjerojatnosti negativnog ishoda (smrtnost do otpusta iz bolnice) u originalnalnoj kohorti – multivarijatna regresijska analiza

Prediktor	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
CRIB*	0,48	0,07	52,2	**<0,001**	1,61	1,42 do 1,84
AS† u 5. Minuti	-0,27	0,09	8,14	**0,004**	0,76	0,63 do 0,92
Konstanta	-1,54	0,72	4,5	**0,03**		

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †Apgar zbroj

5.3. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti

Na temelju univarijantne logističke regresijske analize prediktora za smrtnost do otpusta iz bolnice u originalnoj kohorti identificirani su oni koji imaju najveći omjer izgleda te su njima pridodane relativne težine na temelju stručnog mišljenja i to kako slijedi:

Rodna masa:	≤ 700 g	3 boda
	701 – 900 g	2 boda
	901 – 1199 g	1 bod
	≥ 1200 g	0 bodova
Zbinjavanje u rađaonici:		
Standardno zbrinjavanje		0 bodova
Ventilacija pozitivnim tlakom		1 bod
Intubacija		2 boda
Opsežne mjere reanimacije		3 boda

Dob trudnoće:	≤ 25 tjedana	4 boda
	≥ 26 tjedana	0 bodova

Također, na temelju literaturnih podataka o utjecaju pojedinih prediktora nekima od njih su na temelju stručnog mišljenja pridodane relativne težine i to kako slijedi:

Preeklampsija majke:	Da	1 bod
	Ne	0 bodova
Ustanova poroda i inicijalnog zbrinjavanja:		
	NU I i II razine	1 bod
	NU III razine	0 bodova
Korioamnionitis:	Da	1 bod
	Ne	0 bodova
Prenatalna primjena kortikosteroida:		
	Ne	1 bod
	Djelomična/potpuna	0 bodova

Maksimalni broj bodova koji novorođenče može imati je 14 bodova, minimalni broj bodova koje novorođenče može imati je 0.

5.3.1. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i smrtnost do otpusta iz bolnice

U obje kohorte pacijenata (originalnoj i validacijskoj) smo potom analizirali prognostičku vrijednost CRIB zbroja i novog zbrojevnog sustava početne težine bolesti metodom ROC krivulje u odnosu na smrtnost do otpusta iz bolnice. Površina ispod ROC krivulje (AUC, od engl. area under the curve) u originalnoj kohorti, za CRIB zbroj iznosi 0.924 (95 % interval pouzdanosti (95% CI, od engl. confidence interval) 0,884 – 0,953); optimalna točka razlučivanja je > 3 s 91,8 % osjetljivosti i 80,4 % specifičnosti (P < 0,001). Za novi zbroj početne težine bolesti u originalnoj kohorti površina ispod ROC krivulje (AUC, od engl. area under the curve) iznosi 0,887 (95 % CI, 0,842 – 0,924); optimalna točka razlučivanja je > 5 s 76.7 % osjetljivosti i 87,7 % specifičnosti (P < 0,001). Slične vrijednosti su nađene za oba zbroja (CRIB i novi zbroj početne težine bolesti) u validacijskoj kohorti. (Tablica 5.11.)

Tablica 5.11. Parametri ROC krivulje s obzirom na ishod liječenja (smrtnost do otpusta iz bolnice) – usporedba novog zbroja početne težine bolesti i klinički indeksa rizika za novorođenčad

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youden Indeks	P
Originalna kohorta							
Novi zbroj	0,887	0,842 – 0,924	76,7	87,7	> 5	0,64	**<0,001**
CRIB*	0,924	0,884 – 0,953	91,8	80,4	> 3	0,72	**<0,001**
Validacijska kohorta							
Novi zbroj	0,906	0,832 – 0,956	81,8	88,46	> 6	0,70	**<0,001**
CRIB*	0,947	0,883 – 0,982	86,6	88,46	> 6	0,75	**<0,001**

*Klinički indeks rizika za novorođenčad

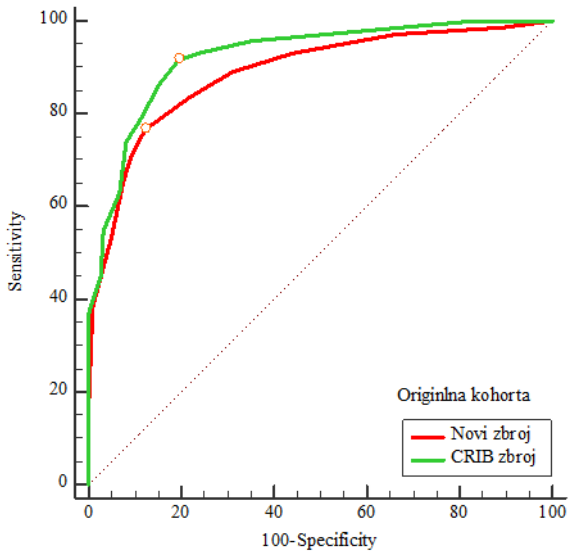
Potom smo analizirali postoji li statistički značajna razlika u sposobnosti oba zbroja da predvide negativni ishod (smrtnost do otpusta iz bolnice) u originalnoj i validacijskoj kohorti. Nije

nađeno statitstički značajne razlike između sposobnosti zbrojeva da predvide negativni ishod u obje kohorte (Tablica 5.12. i Slika 5.1. i 5.2).

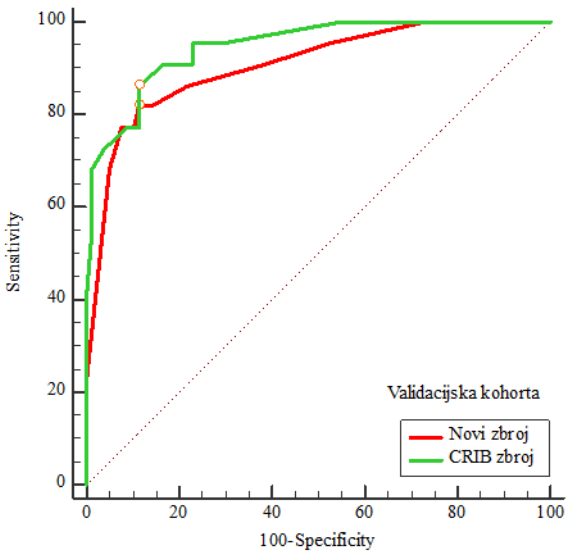
Tablica 5.12. Usporedba novog zbroja početne težine bolesti i kliničkog indeksa rizika za novorođenčad (ROC analiza) u originalnoj i validacijskoj kohorti u odnosu na smrtnost do otpusta iz bolnice

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Razlika	95% CI razlike	Z	*P*
Originalna kohorta						
Novi zbroj CRIB*	0,887 0,924	0,842 – 0,924 0,884 – 0,953	0,04	-0,003 do 0,076	1,79	0,07
Validacijska kohorta						
Novi zbroj CRIB*	0,906 0,947	0,832 – 0,956 0,883 – 0,982	0,04	-0,005 do 0,085	1,75	0,08

*Klinički indeks rizika za novorođenčad



Slika 5.1. ROC krivulja (novi zbroj početne težine bolesti i kliničkog indeksa rizika za novorođenčad - CRIB) u originalnoj kohorti.



Slika 5.2 ROC krivulja (novi zbroj početne težine bolesti i kliničkog indeksa rizika za novorođenčad - CRIB) u validacijskoj kohorti.

Potom smo u obje kohorte ispitanika (originalnoj i validacijskoj) analizirali prognostičku vrijednost rodne mase, dobi trudnoće i Apgar zbroja u 5 minuti da predvidi negativni ishod (smrtnost do otpusta iz bolnice). Rezultati su prikazani u Tablici 5.13.

Tablica 5.13. Prognostičke vrijednosti novog zbroja početne težine bolesti u obje kohorte te Apgar zbroja u 5 minuti, rodne mase i dobi trudnoće (ROC analiza)

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youden indeks	P
Originalna kohorta							
Novi zbroj	0,887	0,842 – 0,924	76,7	87,7	> 5	0,64	**<0,001**
Rodna masa	0,852	0,802 – 0,894	82,2	79,9	≤ 900	0,62	**<0,001**
Dob trudnoće	0,871	0,824 – 0,910	75,3	84,9	≤ 26	0,60	**<0,001**
Apgar zbroj 5’	0,793	0,738 – 0,841	73,9	71,5	≤ 6	0,45	**<0,001**
Validacijska kohorta							
Novi zbroj	0,906	0,832 – 0,956	81,8	88,5	> 6	0,70	**<0,001**
Rodna masa	0,864	0,781 – 0,925	90,9	76,9	≤ 860	0,68	**<0,001**
Dob trudnoće	0,892	0,814 – 0,945	90,9	82,1	≤ 26	0,73	**<0,001**
Apgar zbroj 5’	0,845	0,759 – 0,909	81,8	79,5	≤ 7	0,61	**<0,001**

Potom smo ispitali postoji li statistički značajna razlika između sposobnosti novog zbroja početne težine bolesti i CRIB zbroja te rodne mase, dobi trudnoće i Apgar zbroja u 5. minuti da predvidi negativni ishod (smrtnost do otpusta iz bolnice).

U originalnoj kohorti nađena je statistički značajna razlika u sposobnosti novog zbroja da predvidi negativni ishod u odnosu na porodnu težinu i Apgar zbroj u 5. minuti. Novi zbroj se pokazao kao uspješniji i u validacijskoj kohorti u odnosu na rodnu masu, dob trudnoće i Apgar zbroja u 5. minuti, no razlika nije statistički značajna. (Tablica 5.14.)

Tablica 5.14. Usporedba sposobnosti novog zbroja i kliničkog indeksa rizika za novorođenčad da predvidi negativni ishod (smrtnost do otpusta iz bolnice) u odnosu na rodnu masu, dob trudnoće i Apgar zbroja u 5 minuti

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Razlika	95% CI razlike	Z	*P*
Originalna kohorta						
Novi zbroj CRIB*	0,887 0,924	0,842 – 0,924 0,884 – 0,953	0,04	-0,003 do 0,076	1,79	0,07
Novi zbroj Rodna masa	0,887 0,852	0,842 – 0,924 0,802 – 0,894	0,04	0,002 do 0,069	2,06	**0,04**
Novi zbroj Dob trudnoće	0,887 0,871	0,842 – 0,924 0,824 – 0,910	0,02	-0,022 do 0,054	0,83	0,41
Novi zbroj Apgar 5’	0,887 0,793	0,842 – 0,924 0,738 – 0,841	0,09	0,036 do 0,153	3,16	**0,002**
CRIB* Rodna masa	0,924 0,852	0,884 – 0,953 0,802 – 0,894	0,07	0,031 do 0,112	3,46	**<0,001**
CRIB* Dob trudnoće	0,924 0,871	0,884 – 0,953 0,824 – 0,910	0,05	0,005 do 0,099	2,18	**0,03**
CRIB* zbroj Apgar 5’	0,924 0,793	0,884 – 0,953 0,738 – 0,841	0,13	0,067 do 0,194	4,06	**<0,001**
Validacijska kohorta						
Novi zbroj CRIB*	0,906 0,947	0,832 – 0,956 0,883 – 0,982	0,04	-0,005 do 0,085	1,75	0,08
Novi zbroj Rodna masa	0,906 0,864	0,832 – 0,956 0,781 – 0,925	0,04	-0,012 do 0,097	1,52	0,13
Novi zbroj Dob trudnoće	0,906 0,892	0,832 – 0,956 0,814 – 0,945	0,01	-0,033 do 0,063	0,61	0,55
Novi zbroj Apgar 5’	0,906 0,845	0,832 – 0,956 0,759 – 0,909	0,06	-0,007 do 0,131	1,76	0,08
CRIB* Rodna masa	0,947 0,864	0,883 – 0,982 0,781 – 0,925	0,08	0,005 do 0,16	2,09	**0,04**
CRIB* Dob trudnoće	0,947 0,892	0,883 – 0,982 0,814 – 0,945	0,06	-0,025 do 0,135	1,35	0,18
CRIB* Apgar 5’	0,947 0,845	0,883 – 0,982 0,759 – 0,909	0,10	0,03 do 0,17	2,78	**0,005**

*Klinički indeks rizika za novorođenčad

5.3.2. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i bronhopulmonalna displazija

Kriterije za analizu stupnja bronhopulmonalne displazije (preživljenje do 36 tjedna gestacijske dobi) je zadovoljilo ukupno 257 novorođenčadi u obje kohorte. Umjerenu i tešku bronhopulmonalnu displaziju je imalo 20,62 % (53/2579 NVMRM; blagu BPD 36,96 % (95/257) NVMRM, a nije razvilo BPD ukupno 42,41 % (109/257) NVMRM. Raspodjela pojavnosti u originalnoj i validacijskoj kohorti je prikazana u Tablici 5.15.

Tablica 5.15. Pojavnost i stupnjevi bronhopulmonalne displazije

	Broj (%) djece prema stupnju bronhopulmonalne displazije					P*
	Nema	Blaga	Umjerena	Teška	Ukupno	
Originalna kohorta	73 (67)	70 (73,7)	25 (69,4)	11 (64,7)	179 (69,6)	0,73
Validacijska kohorta	36 (33)	25 (26,3)	11 (30,6)	6 (35,3)	78 (30,4)	
Ukupno	109 (100)	95 (100)	36 (100)	17 (100)	257 (100)	

*χ^2 test

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će doći do umjerene i teške BPD (zavisna varijabla). Za nezavisne varijable uzeli smo prediktore: rodna masa, gestacijska dob, CRIB, metoda začeća, spol, multipla trudnoća, carski rez, prenatalni kortikosteroidi, preeklampsija majke, korioamnionitis, ustanova poroda, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, te zbrinjavanje u rađaonici. Utjecaj pojedinih prediktora na razvoj umjerene i teške BPD je prikazan Tablicom 5.16. za originalnu kohortu i Tablicom 5.17. za validacijsku kohortu.

Za izvođenje modela predviđanja umjerene i teške BPD primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Koristila se kod odabira prediktora engl. Stepwise logistička regresija, primijenio se kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kao kriterij u istraživanju je odabrana granična vrijednost od 0,20.

U originalnoj kohorti je jedan nezavisan prediktor dao jedinstveni statistički značajan doprinos modelu i to je CRIB zbroj (Hosmer – Lemeshow test, P = 0,12). Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi 2 = 55,2$, $P < 0,001$), i u cjelini objašnjava između 26,7 % (po Cox & Snell) i 42 % (po Negelkerke) varijance prisutnosti umjerene i teške BPD u osnovnoj kohorti, i točno klasificira 12,1 % slučajeva.

U validacijskoj kohorti su dva nezavisna prediktora dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu i to je CRIB zbroj i korioamnionitis (Hosmer – Lemeshow test, P = 0,61). Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi 2$ = 22,2, P < 0,001), i u cjelini objašnjava između 24,8 % (po Cox & Snell) i 37,2 % (po Negelkerke) varijance prisutnosti umjerene i teške BPD u validacijskoj kohorti, i točno klasificira 83,3 % slučajeva (Tablica 5.18.).

Tablica 5.16. Predviđanje vjerojatnosti umjerene i teške bronhopulmonalne displazije u originalnoj kohorti – univarijatna regresijska analiza

Prediktori – originalna kohorta	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	3,36	0,98	11,7	**0,001**	28,8	4,2 – 197,3
701 – 900 g	2,94	0,59	24,6	**<0,001**	18,8	5,91 – 60,0
901 – 1199 g	0,94	0,58	2,69	0,10	2,6	0,83 – 7,95
Gestacijska dob (≤ 25 tjedana)	2,89	0,69	17,4	**<0,001**	17,9	4,6 – 69,7
CRIB*	0,57	0,09	36,9	**<0,001**	1,78	1,47 – 2,15
Metoda začeća (MPO†)	-0,27	0,5	0,27	0,60	0,77	0,28 – 2,08
Spol (Muški)	-					
Ženski	0,126	0,37	0,11	0,74	0,88	0,42 – 1,83
Multipla trudnoća	0,47	0,40	1,36	0,24	1,60	0,73 – 3,54
Carski rez	-0,91	0,42	4,71	**0,03**	0,40	0,18 – 0,92
Prenatalni kortikosteroidi						
Potpuno						
Ne	0,02	0,39	0,003	0,96	1,02	0,48 – 2,18
Djelomično	-0,95	0,79	1,42	0,23	0,39	0,08 – 1,84
Preeklampsija majke	-0,05	0,45	0,01	0,91	0,95	0,39 – 2,28
Korioamnionitis	0,63	0,38	2,79	0,09	1,88	0,89 – 3,95
Ustanova poroda (NU‡ I i II razine)	-1,41	1,05	1,81	0,18	0,24	0,03 – 1,91
AS‖ u 1. minuti	-0,14	0,07	4,1	**0,04**	0,87	0,75 – 0,99
AS‖ u 5. minuti	-0,24	0,09	7,2	**0,007**	0,79	0,66 – 0,93
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Ventilacija pozitivnim tlakom	0,004	0,69	0	0,99	1,0	0,26 – 3,87
Intubacija	2,08	0,44	22,1	**<0,001**	7,9	3,36 – 18,9
Opsežne mjere reanimacije	1,03	1,19	0,73	0,39	2,79	0,27 – 29,2

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †medicinski potpomognuta oplodnja; ‡neonatalna ustanova; ‖Apgar zbroj

Tablica 5.17. Predviđanje vjerojatnosti umjerene i teške bronhopulmonalne displazije validacijskoj kohorti – univarijatna regresijska analiza

Prediktor – validacijska kohorta	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	3,8	1,1	12,8	**0,001**	45	5,3 – 385,2
701 – 900 g	2,2	0,93	5,8	**0,02**	9,38	1,5 – 57,6
901 – 1199 g	1,05	0,91	1,33	0,25	2,8	0,48 – 17,1
Gestacijska dob (≤ 25 tjedana)	2,08	0,79	6,86	**0,009**	8,1	1,69 – 38,4
CRIB*	0,352	0,10	12,3	**<0,001**	1,2	1,16 – 1,73
Metoda začeća (MPO†)	-20,1	127,3	0	0,99	0	-
Spol (Muški)						
Ženski	-0,241	0,57	0,18	0,67	0,79	0,25 – 2,4
Multipla trudnoća	0,53	0,62	0,73	0,39	1,7	0,50 – 5,76
Carski rez	-0,45	0,67	0,46	0,50	0,64	0,17 – 2,36
Prenatalni kortikosteroidi (potpuno)						
Ne	0,29	0,86	0,11	0,74	1,33	0,25 – 7,2
Djelomično	0,21	0,73	0,09	0,77	1,24	0,29 – 5,22
Preeklampsija majke	-0,73	1,11	0,44	0,51	0,48	0,06 – 4,22
Korioamnionitis	1,24	0,69	3,28	0,07	3,47	0,90 – 13,3
Ustanova poroda (NU‡ I i II razine)	-20,01	1797,8	0	0,99	0	-
AS‖ u 1. Minuti	-0,21	0,10	4,24	**0,04**	0,81	0,66 – 0,99
AS‖ u 5. Minuti	-0,40	0,17	5,49	**0,02**	0,67	0,48 – 0,94
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Ventilacija pozitivnim tlakom	0,57	0,83	0,47	0,49	1,77	0,35 – 8,95
Intubacija	1,71	0,69	5,95	**0,01**	5,5	1,39 – 21,6
Opsežne mjere reanimacije	2,11	1,13	3,5	0,06	8,3	0,89 – 75,8

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †medicinski potpomognuta oplodnja; ‡neonatalna ustanova; ‖Apgar zbroj

Tablica 5.18. Predviđanje vjerojatnosti da će doći do razvoja umjerene i teške bronhopulmonalne displazije u originalnoj i validacijskoj kohorti – multivarijatna regresijska analiza

Prediktor	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Originalna kohorta						
CRIB*	0,58	0,09	36,7	**<0,001**	1,78	1,48 – 2,14
Konstanta	-2,9	0,36	66,2	**<0,001**		
Validacijska kohorta						
CRIB*	0,44	0,13	12,3	**<0,001**	1,57	1,2 – 2,01
Korioamnionitis	2,18	0,96	5,2	**0,02**	8,7	1,4 – 58,1
Konstanta	-4,4	1,1	154,4	**<0,001**		

*Klinički indeks rizika za novorođenčad

Metoda ROC-krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog pokazatelja između skupine s obzirom na razvoj umjerene i teške BPD, a određuje se temeljem specifičnosti i senzitivnosti.

Da bi se procijenila vrijednost pojedinih parametara koje smo logističkom regresijom dobili da značajno doprinose modelu, korištena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju djecu s obzirom na razvoj umjerene i teške BPD. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu novorođenčadi (engl. *cut-off point*) kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U našim podatcima, obzirom na razvoj umjerene i teške BPD, sve varijable možemo prikazati kao dijagnostičke pokazatelje ocjene umjerene i teške BPD.

U obje kohorte pacijenata (originalnoj i validacijskoj) smo potom analizirali prognostičku vrijednost CRIB zbroja i novog zbrojevnog sustava početne težine bolesti metodom ROC krivulje u odnosu pojavnost umjerene i teške BPD. Površina ispod ROC krivulje (AUC, od engl. area under the curve) u originalnoj kohorti, za CRIB zbroj iznosi 0,854 (95 % interval pouzdanosti (CI, od engl. *confidence interval*) 0,794 – 0,903; optimalna točka razlučivanja je > 1 s 83,3 % osjetljivosti i 77,6 % specifičnosti (P < 0,001). Za novi zbroj početne težine bolesti u originalnoj kohorti površina ispod ROC krivulje (AUC, od engl. area under the curve) iznosi 0,781 (95 % interval pouzdanosti (CI, od engl. *confidence interval* 0,713 – 0,839; optimalna točka razlučivanja je > 2 s 80,6 % osjetljivosti i 64,3 % specifičnosti (P < 0,001). Slične vrijednosti su nađene za oba zbroja (CRIB i novi zbroj početne težine bolesti) u validacijskoj kohorti (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Usporedba prognostičke vrijednosti novog zbroja za razvoj umjerene i teške bronhopulmonalne displazije u obje kohorte u usporedbi sa kliničkim indeksom rizika za novorođenčad - CRIB, Apgar zbrojem u 5 minuti, rodnom masom i dobi trudnoće

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youden Indeks	*P*
Originalna kohorta							
Novi zbroj	0,781	0,713 – 0,839	80,6	64,3	>2	0,45	**<0,001**
CRIB*	0,854	0,794 – 0,903	83,3	77,6	>1	0,61	**<0,001**
Apgar zbroj u 5′	0,652	0,577 – 0,722	69,4	54,6	≤ 7	0,24	**0,003**
Rodna masa	0,823	0,759 – 0,876	77,8	82,5	≤ 980	0,60	**<0,001**
Dob trudnoće	0,820	0,756 – 0,874	72,2	82,5	≤ 27	0,55	**<0,001**
Validacijska kohorta							
Novi zbroj	0,789	0,682 – 0,873	76,5	72,1	>3	0,49	**<0,001**
CRIB*	0,792	0,685 – 0,875	58,8	86,9	>3	0,46	**<0,001**
Apgar zbroj u 5′	0,675	0,559 – 0,776	82,4	44,3	≤ 9	0,27	**0,02**
Rodna masa	0,801	0,696 – 0,883	76,5	78,7	≤ 987	0,55	**<0,001**
Dob trudnoće	0,813	0,709 – 0,893	8,2	67,2	≤ 28	0,55	**<0,001**

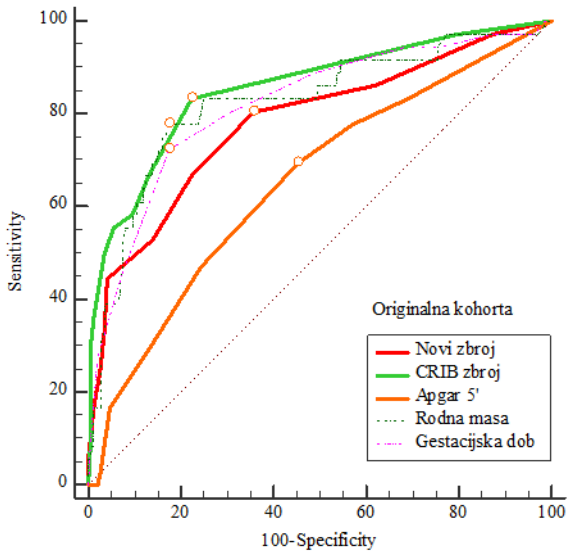
*Klinički indeks rizika za novorođenčad

Također, nema statistički značajne razlike u sposobnosti novog zbroja početne težine bolesti u odnosu na CRIB zbroj da predvidi razvoj umjerene i teške BPD u obje kohorte. Usporedba novog zbroja u odnosu na Apgar zbroj u 5. minuti, rodnu masu i dob trudnoće prikazana je u Tablici 5.20. te na Slici 3. i Slici 4.

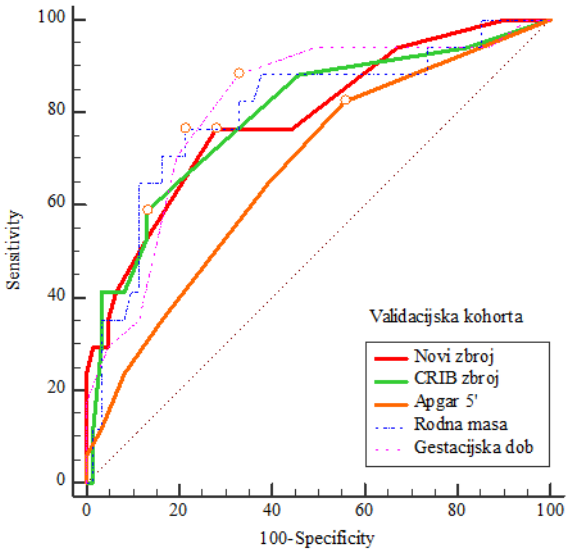
Tablica 5.20. Usporedba površina ispod krivulja novog zbroja početne težine bolesti s kliničkim indeksom rizika za novorođenčad s promatranim varijablama (razvoj umjerene i teške bronhopulmonalne displazije) u validacijskoj i originalnoj kohorti ispitanika

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Razlika	95% CI razlike	Z	*P*
Originalna kohorta						
Novi zbroj	0,781	0,713 – 0,839	0,07	-0,007 do 0,15	1,8	0,07
CRIB*	0,854	0,794 – 0,903				
Novi zbroj	0,781	0,713 – 0,839	0,13	0,02 do 0,24	2,3	**0,02**
Apgar zbroj 5´	0,652	0,577 – 0,722				
Novi zbroj	0,781	0,713 – 0,839	0,04	-0,02 do 0,11	1,25	0,21
Rodna masa	0,823	0,759 – 0,876				
Novi zbroj	0,781	0,713 – 0,839	0,04	-0,02 do 0,10	1,24	0,22
Dob trudnoće	0,820	0,756 – 0,874				
Validacijska kohorta						
Novi zbroj	0,789	0,682 – 0,873	0,003	-0,11 do 0,12	0,05	0,96
CRIB*	0,792	0,685 – 0,875				
Novi zbroj	0,789	0,682 – 0,873	0,11	-0,007 do 0,24	1,8	0,07
Apgar zbroj 5´	0,675	0,559 – 0,776				
Novi zbroj	0,789	0,682 – 0,873	0,01	-0,08 do 0,10	0,28	0,78
Rodna masa	0,801	0,696 – 0,883				
Novi zbroj	0,789	0,682 – 0,873	0,02	-0,08 do 0,13	0,45	0,65
Dob trudnoće	0,813	0,709 – 0,893				

*Klinički indeks rizika za novorođenčad



Slika 3. ROC krivulja novog zbroja početne težine bolesti, rodne mase, Apgar zbroja u 5 minuti, gestacijske dobi te kliničkim indeksom rizika za novorođenčad (CRIB) s promatranim varijablama (razvoj umjerene i teške bronhopulmonalne displazije) u originalnoj kohorti ispitanika



Slika 4. ROC krivulja novog zbroja početne težine bolesti, rodne mase, Apgar zbroja u 5 minuti, gestacijske dobi te kliničkim indeksom rizika za novorođenčad (CRIB) s promatranim varijablama (razvoj umjerene i teške bronhopulmonalne displazije) u validacijskoj kohorti

5.3.3. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i neurološko oštećenje

Kriterije za analizu stupnja neurološkog oštećenja tj. intraventrikularno krvarenje s dilatacijom lumena komora i/ili intraparenhimno krvarenje je zadovoljilo ukupno 90 % ispitanika (317/352). Intraventrikulsku hemoragiju (IVH) ≥ III stupnja je imalo ukupno 21,1 % (67/317) ispitanika. Nađena je statistički značajna razlika u incidenciji neurološkog oštećenja između dvije kohorte (P = 0,02). Pojavnost neurološkog oštećenja prema skupinama ispitanika je prikazana u Tablici 5.21.

Tablica 5.21. Ispitanici prema skupinama i pojavnosti neurološkog oštećenja prema skupinama ispitanika

Pojavnosti intrakranijskog krvarenja	Broj (%)			P*
	Originalna kohorta	Validacijska kohorta	Ukupno	
< 3. stupnja	173 (75,5)	77 (57,5)	250 (78,9)	**0,02**
≥ 3. stupnja	56 (24,5)	11 (12,5)	67 (21,1)	
Ukupno	229 (100)	88 (100)	317 (100)	

*χ^2 test

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost pojave neurološkog oštećenja (zavisna varijabla). Za nezavisne varijable uzeli smo perinatalne rizične čimbenike: rodna masa, gestacijska dob, CRIB zbroj, metoda začeća, spol, multipla trudnoća, način poroda, prenatalna primjena kortikosteroida, preeklampsija majke, korioamnionitis, razina neonatalne ustanove, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti te zbrinjavanje u rađaonici. Utjecaj pojedinih prediktora na razvoj neurološkog oštećenja je Tablicom 5.22. u originalnoj kohorti i Tablicom 5.23. u validacijskoj kohorti.

Za izvođenje modela predviđanja neurološkog oštećenja primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Koristila se kod odabira prediktora engl. Stepwise logistička regresija, primijenio se kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kriterij u istraživanju je odabrana granična vrijednost od 0,20 (prediktori za originalnu skupinu: rodna masa, gestacijska dob, CRIB zbroj, način poroda, korioamnionitis, AS u 1. i 5. minuti i zbrinjavanje u rađaonici; prediktori za validacijsku skupinu: gestacijska dob, CRIB zbroj, način poroda, korioamnionitis, AS u 1. i 5. minuti i zbrinjavanje u rađaonici).

U originalnoj kohorti su dva nezavisna prediktora dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu i to je zbrinjavanje u rađaonici i korioamnionitis (Hosmer – Lemeshow test, P = 0,93). Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi 2 = 32,6$; $P < 0,001$), i u cjelini objašnjava između 12,2 % (po Cox & Snell) i 18,6 % (po Negelkerke) varijance prisutnosti neurološkog oštećenja u originalnoj kohorti, i točno klasificira 77,7 % slučajeva. U validacijskoj kohorti samo zbrinjavanje u rađaonici daje jedinstveni statistički značajan doprinos modelu (Hosmer – Lemeshow test, P = 0,93). Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi 2 = 6,5$; $P = 0,01$), i u cjelini objašnjava između 6,3 % (po Cox & Snell) i 12,7 % (po Negelkerke) varijance prisutnosti neurološkog oštećenja u validacijskoj kohorti i točno klasificira 89 % slučajeva (Tablica 5.24.).

Tablica 5.22. Predviđanje vjerojatnosti neurološkog oštećenja u originalnoj kohorti – univarijatna regresijska analiza

Prediktori – originalna kohorta	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	1,51	0,43	12,4	**<0,001**	4,5	1,95 – 10,5
701 – 900 g	1,59	0,41	14,9	**<0,001**	4,9	2,19 – 11,1
901 – 1199 g	0,54	0,44	1,6	0,21	1,7	0,73 – 4,1
Gestacijska dob (≤ 25 tjedana)	1,34	0,28	21,8	**<0,001**	3,8	2,2 – 6,7
CRIB*	0,11	0,03	13,8	**<0,001**	1,12	1,05 – 1,18
Metoda začeća (MPO†)	0,39	0,41	0,94	0,33	1,49	0,67 – 3,32
Spol (Muški)						
Ženski	-0,36	0,31	1,46	0,23	0,69	0,38 – 1,26
Multipla trudnoća	0,18	0,35	0,26	0,61	0,19	0,61 – 2,35
Carski rez	-0,54	0,33	2,73	0,09	0,58	0,30 – 1,11
Prenatalni kortikosteroidi (potpuno)						
Ne	0,19	0,30	0,41	0,52	1,2	0,67 – 2,2
Djelomično	0,58	0,38	2,32	0,13	1,8	0,85 – 3,7
Preeklampsija majke	0,09	0,37	0,06	0,80	1,09	0,53 – 2,27
Korioamnionitis	0,78	0,31	6,23	**0,01**	2,2	1,18 – 4,01
Ustanova poroda (NU‡ I i II razine)	0,49	0,57	0,77	0,38	1,6	0,54 – 4,98
AS‖ u 1. minuti	-0,12	0,05	5,1	**0,02**	0,89	0,79 – 0,98
AS‖ u 5. minuti	-0,07	0,06	1,56	0,21	0,93	0,83 – 1,04
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Ventilacija pozitivnim tlakom	0,8	0,56	2,1	0,15	2,3	0,74 – 6,85
Intubacija	1,9	0,41	23,1	**<0,001**	7,1	3,18 – 15,7
Opsežne mjere reanimacije	1,4	0,67	4,09	**0,04**	3,9	1,04 – 15,01

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †medicinski potpomognuta oplodnja; ‡neonatalna ustanova; ‖Apgar zbroj

Tablica 5.23. Predviđanje vjerojatnosti neurološkog oštećenja u validacijskoj kohorti – univarijatna regresijska analiza

Prediktor – validacijska kohorta	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	1,1	0,79	1,86	0,17	2,9	0,62 – 13,8
701 – 900 g	0,57	0,87	0,43	0,51	1,7	0,32 – 9,7
901 – 1199 g	-18,9	8038,6	0	0,99	-	-
Gestacijska dob (≤ 25 tjedana)	1,48	0,66	5,1	**0,02**	4,4	1,2 – 16,10,08
CRIB*	0,08	0,06	1,96	0,16	1,1	0,96 – 1,22
Metoda začeća (MPO†)	-19,3	11147,2	0	>0,99	-	
Spol (Muški)						
Ženski	0,29	0,64	0,22	0,64	1,35	0,38 – 4,76
Multipla trudnoća	-0,20	0,82	0,06	0,81	0,82	0,16 – 4,11
Carski rez	-0,39	0,73	0,29	0,59	0,68	0,16 – 2,81
Prenatalni kortikosteroidi (potpuno)						
Ne	0,80	0,56	0,88	0,35	2,22	0,42 – 11,9
Djelomično	1,51	0,78	3,75	0,05	4,5	0,98 – 20,9
Preeklampsija majke	-0,23	1,1	0,05	0,83	0,79	0,09 – 6,83
Korioamnionitis	0,83	0,81	1,04	0,31	2,29	0,46 – 11,3
Ustanova poroda (ostale)	19,1	16408,7	0	>0,99	-	-
AS‡ u 1. minuti	-0,22	0,11	4,04	**0,04**	0,80	0,64 – 0,99
AS‡ u 5. minuti	-0,27	0,12	4,79	**0,03**	0,76	0,59 – 0,97
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Ventilacija pozitivnim tlakom	-18,3	9473,5	0	0,99	-	-
Intubacija	1,6	0,83	3,8	**0,04**	5,1	1,01 – 25,9
Opsežne mjere reanimacije	1,3	1,31	0,99	0,32	3,7	0,28 – 48,6

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †medicinski potpomognuta oplodnja; ‡Apgar zbroj

Tablica 5.24. Predviđanje vjerojatnosti neurološkog oštećenja u originalnoj i validacijskoj kohorti – multivarijatna regresijska analiza

Prediktor	β	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Originalna kohorta						
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Intubacija	1,89	0,41	21,4	**<0,001**	6,7	2,98 – 14,9
Opsežne mjere reanimacije	1,25	0,68	3,3	0,07	3,5	0,9 – 13,3
Konstanta	-2,,7	0,39	46,4	**<0,001**		
Validacijska kohorta						
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Intubacija	1,71	0,71	5,72	**0,02**	5,5	1,36 – 22,4
Konstanta	-2,6	0,46	32,5	**<0,001**		

Potom smo analizirali prognostičke vrijednosti novog skora za razvoj neurološkog oštećenja u originalnoj i validacijskoj u usporedbi s CRIB zbrojem, AS u 5. minuti, rodnom masom i gestacijskom dobi metodom ROC analize. Rezultati su prikazani u Tablici 5.25.

Tablica 5.25. Parametri ROC krivulje (neurološko oštećenje) za novi zbroj početne težine bolesti, klinički indeks rizika za novorođenčad, rodnu masu, dob trudnoće te Apgar zbroj u 5 minuti

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youden Indeks	*P*
Originalna kohorta							
Novi zbroj	0,723	0,66 – 0,78	72,1	61,7	>3	0,44	**<0,001**
CRIB*	0,719	0,66 – 0,77	89,3	57,7	>1	0,47	**<0,001**
Apgar zbroj u 5. Minuti	0,600	0,54 – 0,66	53,6	69,9	≤ 4	0,23	**0,03**
Rodna masa	0,693	0,63 – 0,75	78,6	60,7	≤ 990	0,39	**<0,001**
Dob trudnoće	0,705	0,65 – 0,76	60,7	75,5	≤ 26	0,36	**<0,001**
Validacijska kohorta							
Novi zbroj	0,710	0,61 – 0,79	63,6	77,5	>6	0,41	**0,01**
CRIB*	0,669	0,57 – 0,76	72,7	65,2	>3	0,38	**0,03**
Apgar zbroj u 5. Minuti	0,655	0,55 – 0,75	54,6	82,0	≤ 6	0,37	0,11
Rodna masa	0,636	0,53 – 0,73	72,7	61,8	≤ 896	0,35	0,15
Dob trudnoće	0,704	0,61 – 0,79	63,6	69,7	≤ 26	0,33	**0,02**

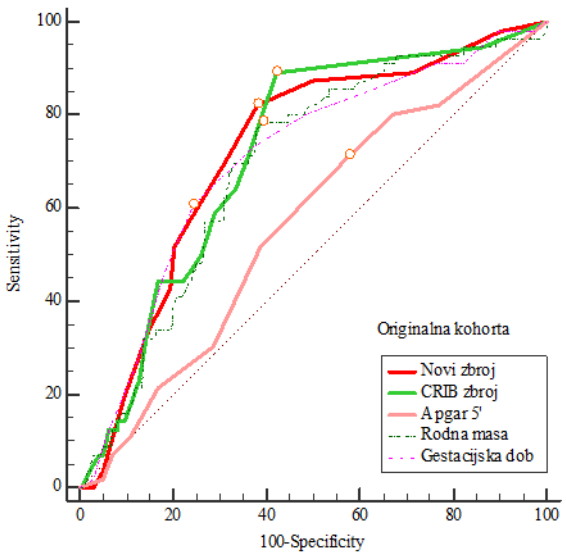
*Klinički indeks rizika za novorođenčad

Potom smo analizirali sposobnost novog zbroja da predvidi razvoj neurološkog oštećenja u usporedbi sa CRIB zbrojem, AS u 5 minuti, rodnom masom i gestacijskom dobi metodom ROC analize. Rezultati su prikazani u Tablici 5.26. te na Slici 5. u originalnoj kohorti i na Slici 6. u validacijskoj kohorti.

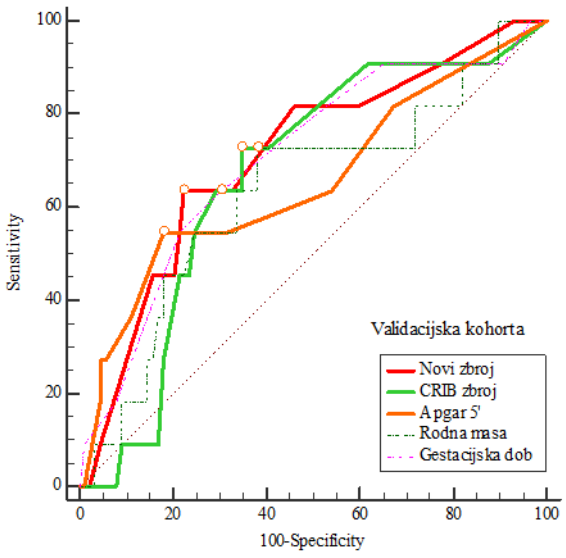
Tablica 5.26. Razlike površina ispod krivulja novog zbroja početne težine bolesti i kliničkog indeksa rizika za novorođenčad, Apgar zbroja u 5 minuti, rodne mase i gestacijske dobi s obzirom na pojavnost neurološkog oštećenje

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Razlika	95% CI razlike	Z	*P*
Originalna kohorta						
Novi zbroj CRIB*	0,723 0,719	0,66 – 0,78 0,66 – 0,77	0,004	-0,05 do 0,06	0,17	0,87
Novi zbroj AS u 5. minuti	0,723 0,600	0,66 – 0,78 0,54 – 0,66	0,16	0,08 do 0,23	4,16	**<0,001**
Novi zbroj Rodna masa	0,723 0,693	0,66 – 0,78 0,63 – 0,75	0,03	-0,02 do 0,08	1,1	0,28
Novi zbroj Dob trudnoće	0,723 0,704	0,66 – 0,78 0,61 – 0,79	0,02	-0,04 do 0,07	0,64	0,52
CRIB* AS u 5. minuti	0,719 0,600	0,66 – 0,77 0,54 – 0,66	0,15	0,07 do 0,23	3,73	**<0,001**
CRIB* Rodna masa	0,719 0,693	0,66 – 0,77 0,63 – 0,75	0,03	-0,02 do 0,07	1,1	0,28
CRIB* Dob trudnoće	0,719 0,704	0,66 – 0,77 0,61 – 0,79	0,01	-0,05 do 0,08	0,42	0,68
Validacijska kohorta						
Novi zbroj CRIB*	0,710 0,669	0,61 – 0,79 0,57 – 0,76	0,04	-0,07 do 0,16	0,71	0,48
Novi zbroj AS u 5. minuti	0,710 0,655	0,61 – 0,79 0,55 – 0,75	0,05	-0,11 do 0,22	0,64	0,52
Novi zbroj Rodna masa	0,710 0,636	0,61 – 0,79 0,53 – 0,73	0,07	-0,04 do 0,19	1,25	0,21
Novi zbroj Dob trudnoće	0,710 0,704	0,61 – 0,79 0,61 – 0,79	0,006	-0,11 do 0,12	0,09	0,92
CRIB* AS u 5. minuti	0,669 0,655	0,57 – 0,76 0,55 – 0,75	0,01	-0,14 do 0,16	0,18	0,86
CRIB* Rodna masa	0,669 0,636	0,57 – 0,76 0,53 – 0,73	0,03	-0,06 do 0,13	0,68	0,49
CRIB* Dob trudnoće	0,669 0,704	0,57 – 0,76 0,61 – 0,79	0,04	-0,09 do 0,16	0,56	0,57

*Klinički indeks rizika za novorođenčad



Slika 5. ROC krivulja (novi zbroj početne težine bolesti, klinički indeksa rizika za novorođenčad, Apgar zbroja u 5 minuti, rodne mase i gestacijske dob) - pojavnost neurološkog oštećenja u originalnoj kohorti



Slika 6. ROC krivulja (novi zbroj početne težine bolesti, klinički indeksa rizika za novorođenčad, Apgar zbroja u 5 minuti, rodne mase i gestacijske dob) - pojavnost neurološkog oštećenja u validacijskoj kohorti

5.3.4. Novi zbrojevni sustav početne težine bolesti i retinopatija prematuriteta

Kriterije za analizu stupnja retinopatije prematuriteta zadovoljio je ukupno 71,14 % (261/352) ispitanika u obje kohorte (ispitanici u kojih je učinjen oftalmološki pregled). Incidencija klinički značajne retinopatije (ona koja je zahtijevala liječenje) je 20,3 % u obje kohorte. Nije nađena statistički značajna razlika u incidenciji klinički značajne retinopatije između dvije kohorte (P = 0,54). (Tablica 5.27.)

Tablica 5.27. Pojavnost klinički značajne retinopatije prematuriteta

Klinički značajna retinopatija prematuriteta	Broj (%)			P*
	Originalna kohorta	Validacijska kohorta	Ukupno	
Ne	144 (78,7)	64 (82,1)	208 (79,7)	0,54
Da	39 (21,3)	14 (17,9)	53 (20,3)	
Ukupno	183 (100)	78 (100)	261 (100)	

*χ^2 test

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će doći do razvoja klinički značajnog ROP-a. (zavisna varijabla). Za nezavisne varijable uzeli smo perinatalne čimbenike rizika: rodna masa, gestacijska dob, CRIB zbroj, metoda začeća, spol, multipla trudnoća, način poroda, prenatalna primjena kortikosteroida, preeklampsija majke, korioamnionitis, razina neonatalne ustanove, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti te zbrinjavanje u rađaonici. Utjecaj pojedinih prediktora na razvoj klinički značajnog ROP-a prikazan je Tablicom 5.28. u originalnoj kohorti i Tablicom 5.29. u validacijskoj kohorti.

Za izvođenje modela predviđanja klinički značajnog ROP-a primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Koristila se kod odabira prediktora engl. *stepwise* logistička regresija, primijenio se kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kriterij u istraživanju je odabrana granična vrijednost od 0,20.

U originalnoj kohorti su dva nezavisna prediktora dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu i to su rodna masa i korioamnionitis (Hosmer – Lemeshow test, P = 0,57). Model je u cijelosti statistički značajan (χ^2 = 24,3; P < 0,001), i u cjelini objašnjava između 10,5 % (po Cox & Snell) i 18,1 % (po Negelkerke) varijance prisutnosti klinički značajnog ROP-a u originalnoj kohorti, i točno klasificira 85,3 % slučajeva.

Tablica 5.28. Predviđanje vjerojatnosti klinički značajne retinopatije prematuriteta u originalnoj kohorti – univarijatna regresijska analiza

Prediktori – originalna kohorta	B	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	-1,32	1,09	1,47	0,23	0,27	0,03 – 2,25
701 – 900 g	1,39	0,49	7,8	**0,005**	4,02	1,51 – 10,7
901 – 1199 g	1,08	0,49	4,97	**0,03**	2,9	1,14 – 7,66
Gestacijska dob (≤ 25 tjedana)	0,22	0,39	0,32	0,57	1,25	0,58 – 2,68
CRIB*	-0,02	0,04	0,36	0,55	0,98	0,91 – 1,05
Metoda začeća (MPO†)	0,37	0,46	0,63	0,43	1,45	0,58 – 3,59
Spol (Muški)						
Ženski	0,18	0,35	0,27	0,60	1,2	0,61 – 2,37
Multipla trudnoća	0,09	0,40	0,05	0,82	1,09	0,49 – 2,40
Carski rez	-0,46	0,38	1,52	0,22	0,63	0,30 – 1,31
Prenatalni kortikosteroidi (potpuno)						
Ne	-0,42	0,36	1,37	0,24	0,65	0,32 -1,33
Djelomično	-1,28	0,77	2,74	0,09	0,28	0,32 – 1,33
Preeklampsija majke	-0,39	0,47	0,67	0,41	0,68	0,27 – 1,72
Korioamnionitis	0,93	0,37	6,42	**0,01**	2,5	1,23 – 5,19
Ustanova poroda (NU‡ I i II razine)	0,85	0,76	1,27	0,26	2,35	0,53 – 10,4
AS‖ u 1. minuti	-0,02	0,06	0,17	0,68	0,97	0,87 – 1,09
AS‖ u 5. minuti	0,02	0,06	0,11	0,74	1,02	0,89 – 1,17
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Ventilacija pozitivnim tlakom	1,15	0,48	5,68	**0,02**	3,17	1,23 – 8,2
Intubacija	0,56	0,41	1,88	0,17	1,75	0,79 – 3,88
Opsežne mjere reanimacije	-19,3	6938,3	0	>0,99	-	-

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †medicinski potpomognuta oplodnja; ‡neonatalna ustanova; ‖Apgar zbroj

Tablica 5.29. Predviđanje vjerojatnosti klinički značajne retinopatije prematuriteta u validacijskoj kohorti – univarijatna regresijska analiza

Prediktor – validacijska kohorta	B	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	2,48	1,12	4,9	**0,03**	12	1,33 – 108,3
701 – 900 g	1,73	1,19	2,1	0,15	5,6	0,55 – 58,5
901 – 1199 g	1,81	1,15	2,5	0,12	6,1	0,64 – 58,4
Gestacijska dob (≤ 25 tjedana)	-0,28	0,11	6,39	**0,01**	0,75	0,60 – 0,94
CRIB*	0,04	0,06	0,57	0,45	1,04	0,93 – 1,16
Metoda začeća (MPO†)	-19,8	7836,9	0	>0,99	-	-
Spol (Muški)						
Ženski	-0,16	0,59	0,07	0,79	0,85	0,26 – 2,75
Multipla trudnoća	0,03	0,70	0,002	0,97	1,03	0,26 – 4,1
Carski rez	-0,03	0,70	0,002	0,97	0,97	0,24 – 3,85
Prenatalni kortikosteroidi (potpuno)						
Ne	0,04	0,75	0,003	0,95	1,05	0,24 – 4,6
Djelomično	0,76	0,67	1,29	0,26	2,1	0,58 – 7,9
Preeklampsija majke	-0,54	1,1	0,24	0,62	0,58	0,07 – 4,9
Korioamnionitis	-0,62	0,69	0,82	0,37	0,54	0,14 – 2,1
Ustanova poroda (ostale)	18,8	6996	0	>0,99	-	-
AS‡ u 1. minuti	-0,15	0,09	2,57	0,11	0,86	0,71 – 1,04
AS‡ u 5. minuti	-0,12	0,12	0,97	0,32	0,89	0,71 – 1,12
Zbrinjavanje u rađaonici (standardno)						
Ventilacija pozitivnim tlakom	1,31	0,96	1,85	0,17	3,7	0,56 – 24,4
Intubacija	1,46	0,84	3,04	0,08	4,3	0,83 – 22,3
Opsežne mjere reanimacije	2,23	1,13	3,87	**0,04**	9,3	1,01 – 84,7

*Klinički indeks rizika za novorođenčad; †medicinski potpomognuta oplodnja; ‡Apgar zbroj

U validacijskoj kohorti niti jedan nezavisni prediktor nije dao jedinstveni statistički značajan doprinos modelu prediktora koji bi utjecali na razvoj klinički značajog ROP-a (Tablica 5.30).

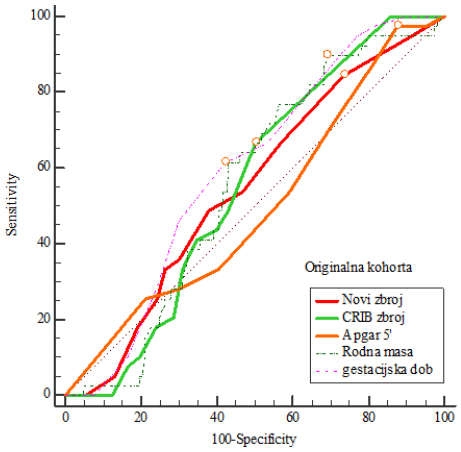
Tablica 5.30. Predviđanje vjerojatnosti da će doći do klinički značajne retinopatije prematuriteta u originalnoj kohorti – multivarijatna regresijska analiza

Prediktor	B	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Originalna kohorta						
Rodna masa (≥ 1200 g)						
≤ 700 g	-1,45	1,09	1,8	0,18	0,2	0,03 – 1,97
701 – 900 g	1,29	0,51	6,5	**0,01**	3,6	1,35 – 9,74
901 – 1199 g	1,04	0,49	4,4	**0,03**	2,8	1,07 – 7,38
Korioamnionitis	0,92	0,38	5,9	**0,02**	2,5	1,20 – 5,28
Konstanta	-2,82	0,46	37,9	**<0,001**		

Metoda ROC-krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog pokazatelja između skupine s obzirom na razvoj klinički značajnog ROP-a, a određuje se temeljem specifičnosti i senzitivnosti.

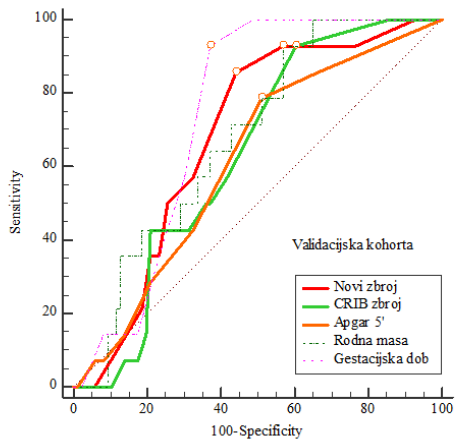
Da bi se procijenila vrijednost pojedinih parametara koje smo logističkom regresijom dobili da značajno doprinose modelu, korištena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju djecu s obzirom na razvoj klinički značajnog ROP-a. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu novorođenčadi (engl. cut-off point), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U našim podatcima, s obzirom na razvoj klinički značajnog ROP-a, sve varijable, osim Apgar zbroja u 5, u validacijskoj kohorti, i samo gestacijsku dob u originalnoj kohorti, možemo prikazati kao dijagnostičke pokazatelje ocjene klinički značajnog ROP (Tablica 5.31. i Slika 7. i Slika 8.).



.

Slika 7. ROC krivulja (novi zbroj početne težine bolesti, klinički indeks rizika za novorođenčad, Apgar zbroja u 5 minuti, rodne mase i gestacijske dob) - pojavnost klinički značajne retinopatije prematuriteta u originalnoj kohorti



Slika 8. ROC krivulja (novi zbroj početne težine bolesti, klinički indeks rizika za novorođenčad, Apgar zbroja u 5 minuti, rodne mase i gestacijske dob) u validacijskoj kohorti

Tablica 5.31. Parametri ROC krivulje s obzirom na razvoj klinički značajne retinopatije prematuriteta

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youden Indeks	*P*
Originalna kohorta							
Novi zbroj	0,548	0,484 – 0,611	84,6	26,3	>1	0,11	0,30
CRIB*	0,555	0,492 – 0,618	66,7	49,8	>1	0,16	0,17
Apgar zbroj u 5´	0,501	0,437 – 0,564	97,4	12,2	>3	0,09	0,98
Rodna masa	0,556	0,493 – 0,619	89,7	30,9	≤1235	0,21	0,18
Dob trudnoće	0,597	0,534 – 0,658	61,5	57,8	≤27	0,19	**0,02**
Validacijska kohorta							
Novi zbroj	0,684	0,583 – 0,773	85,7	55,8	>3	0,42	**0,004**
CRIB*	0,632	0,530 – 0,727	92,9	39,5	>1	0,32	**0,03**
Apgar zbroj 5´	0,616	0,514 – 0,712	78,6	48,8	≤8	0,27	0,11
Rodna masa	0,680	0,579 – 0,770	92,9	43,02	≤1119	0,36	**0,004**
Dob trudnoće	0,740	0,643 – 0,823	92,9	62,8	≤27	0,56	**<0,001**

*Klinički indeks rizika za novorođenčad

Potom smo usporedili sposobnost novog zbroja da predvidi razvoj klinički značajnog ROP-a u usporedbi sa CRIB zbrojem, AS u 5. minuti, rodnom masom i gestacijskom dobi metodom ROC analize. Rezultati su prikazani u Tablici 5.32.

Tablica 5.32. Usporedba površina ispod krivulja novog zbroja početne težine bolesti i kliničkog indeksa rizika za novorođenčad, Apgar zbroja u 5 minuti, rodne mase i gestacijske dobi u obje kohorte obzirom na razvoj klinički značajne retinopatije prematuriteta

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Razlika	95% CI razlike	Z	*P*
Originalna kohorta						
Novi zbroj	0,548	0,484 – 0,611	0,007	-0,05 do 0,07	0,23	0,82
CRIB*	0,555	0,492 – 0,618				
Novi zbroj	0,548	0,484 – 0,611	0,05	-0,04 do 0,14	1,02	0,31
AS u 5. minuti	0,501	0,437 – 0,564				
Novi zbroj	0,548	0,484 – 0,611	0,008	-0,05 do 0,07	0,26	0,79
Rodna masa	0,556	0,493 – 0,619				
Novi zbroj	0,548	0,484 – 0,611	0,05	-0,01 do 0,11	1,52	0,13
Dob trudnoće	0,597	0,534 – 0,658				
CRIB*	0,555	0,492 – 0,618	0,05	-0,05 do 0,16	1,04	0,30
AS u 5. minuti	0,501	0,437 – 0,564				
CRIB*	0,555	0,492 – 0,618	0,0009	-0,05 do 0,05	0,03	0,97
Rodna masa	0,556	0,493 – 0,619				
CRIB*	0,555	0,492 – 0,618	0,04	-0,02 do 0,10	1,32	0,19
Dob trudnoće	0,597	0,534 – 0,658				
Validacijska kohorta						
Novi zbroj	0,684	0,583 – 0,773	0,05	-0,05 do 0,15	1,003	0,32
CRIB*	0,632	0,530 – 0,727				
Novi zbroj	0,684	0,583 – 0,773	0,07	-0,08 do 0,22	0,89	0,37
AS u 5. minuti	0,616	0,514 – 0,712				
Novi zbroj	0,684	0,583 – 0,773	0,003	-0,09 do 0,10	0,07	0,95
Rodna masa	0,680	0,579 – 0,770				
Novi zbroj	0,684	0,583 – 0,773	0,06	-0,03 do 0,14	1,30	0,19
Dob trudnoće	0,740	0,643 – 0,823				
CRIB*	0,632	0,530 – 0,727	0,02	-0,12 do 0,15	0,23	0,82
AS u 5. minuti	0,616	0,514 – 0,712				
CRIB*	0,632	0,530 – 0,727	0,05	-0,02 do 0,12	1,33	0,18
Rodna masa	0,680	0,579 – 0,770				
CRIB*	0,632	0,530 – 0,727	0,11	0,004 do 0,21	1,03	**0,04**
Dob trudnoće	0,740	0,643 – 0,823				

*Klinički indeks rizika za novorođenčad

6. Rasprava

Cilj istraživanja je bio razviti i validirati novi zbroj početne težine bolesti novorođenčadi vrlo male rodne mase temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i neposrednom zbrinjavanju unutar sat vremena od poroda koji ima dobru sposobnost diskriminacije u odnosu na smrtnost do otpusta iz bolnice te može procjeniti rizik pobolijevanja.

Napretkom i ujednačavanjem neonatološke prakse sve se više uviđa kako ishodi novorođenadi ne ovise samo o modalitetima liječenja tijekom hospitalizacije, nego i o prenatalnim rizičnim čimbenicima i komplikacijama koje se javljaju u trudnoći.

Prednost zbroja temeljenog na prenatalnim čimbenicima rizika i neposrednom zbrinjavanju unutar sat vremena od poroda je da se rizik smrti do otpusta iz bolnice može kvantificirati u punom kraćem vremenu, a na procjenu rizika ne utječu čimbenici koji nisu stvarna fiziološka mjera stanja novorođenčeta. Naime, svaki zbroj početne težine bolesti mora biti jednostavan za korištenje te mora rizik od smrtnosti do otpusta iz bolnice i pobolijevanja objektivno procjeniti u što kraćem roku radi informiranja roditelja o prognozama te o daljnim terapijskim mogućnostima.

Ovakav zbroj osim praćenja ishoda novorođenčadi, može uspoređivati i kvalitetu neposredne perinatalne skrbi uključivanjem čimbenika poput učestalosti primjene kortikosteroidne profilakse te pristup reanimacijskim mjerama u rađaonici. No, kao i kod do sada razvijenih zbrojeva početne težine bolesti, nijedan zbroj ne može u potpunosti predvidjeti ishode, prvenstveno zbog velikog broja čimbenika koji utječu na ishode specifične populacije poput novorođenčadi vrlo male rodne mase.

Ograničenje zbroja početne težine bolesti temeljenog na prenatalnim čimbenicima rizika i neposrednom zbrinjavanju unutar sat vremena od poroda prije svega može biti činjenica da razina respiratorne potpore koja se primjenjuje ovisi o procjeni osobe koja je prisutna porodu, te ne mora odražavati stvarno stanje novorođenčeta. Tako bi u onim ustanovama u koje se rutinski započinje ventilacija u novorođenčadi nevjerovatno male rodne mase ili u novorođenčadi gestacijske dobi manje od 28 tjedana takva novorođenčad imala veći pretpostavljeni rizik smrtnosti i pobolijevanja što bi utjecalo na smanjenu prognostičku vrijednost novog zbroja.

Daljnja istraživanja o primjenjivosti ovakvog zbroja bi trebala ići u smjeru ispitivanja sposobnosti zbroja da predvidi smrtnost i poboljevanje u kohorti novorođenčadi koja ima manji

mortalitet i poboljevanje, jer je za očekivati kako se ovim ustanovama provodi individualizirani pristup prilikom neposrednog zbrinjavanja te prenatalni čimbenici rizika imaju veći utjecaj na ishode novorođenčadi vrlo male rodne mase.

Ovo istraživanje je učinjeno na uzorku od ukupno 352 novorođenčeta vrlo male rodne mase, 252 novorođenčadi vrlo male rodne mase u originalnoj kohorti i 100 novorođenčadi vrlo male rodne mase u validacijskoj kohorti za razvoj novog zbroja početne težine bolesti.

6.1. Osvrt na ishode liječenja novorođenčadi vrlo male rodne mase

6.1.1. Smrtnost do otpusta iz bolnice

Smrtnost do otpusta iz bolnice u obje skupine je 26,8 % (95/352). U originalnoj kohorti je iznosila 29 % (73/252), a u validacijskoj kohorti je iznosila 22 % (22/100).

Ova stopa smrtnosti je slična onoj u tranzicijskim zemljama Europske unije. Istraživanje koje je analiziralo ishode 1460 novorođenčadi vrlo male rodne mase u vremenskom razdoblju od 2000. do 2010. godine u Latviji je utvrdilo kako je stopa smrtnosti do otpusta iz bolnice 25,5 % u novorođenačkom razdoblju (246). Smrtnost do otpusta iz bolnice u obje istraživane kohorte je veća u odnosu na onu u razvijenim zemljama. Tako je u Njemačkoj kohorti novorođenčadi vrlo male rodne mase koja su liječena od 2008. do 2012. godine ukupna smrtnost je iznosila 10,9 % (247). U SAD-u ukupna smrtnost novorođenčadi vrlo male rodne mase (n = 102493) koja su liječena u vremenskom razdoblju od 1997. do 2004. godine iznosila 22,53 %, te je slična onoj u našoj kohorti ispitanika (248).

Kako je smrtnost novorođenčadi vrlo male rodne mase važna mjera funkcioniranja sustava zdravstvene zaštite u pojedinoj regiji ili državi važno je razumjeti koje mjere mogu dovesti do smanjenja smrtnosti i pobolijevanja ove novorođenčadi. Ilustrativan je primjer Južne Koreje koja je postigla dramatično smanjenje smrtnosti do otpusta iz bolnice tijekom 50 - godišnjeg razdoblja između 1960-ih godina do danas (249, 250). Bae i suradnici (251) izvještavaju kako je smrtnost novorođenčadi vrlo male rodne mase u Južnoj Koreji 1960-ih iznosila 66.2 %, 1970-ih 56,8 %, 1980-ih 50,8 %, 1990-ih 32,9 % te 11,7 % 2000-ih.

Stopa smrtnosti do otpusta iz bolnice u našoj kohorti novorođenčadi vrlo male rodne mase (26,8 %) odgovara stopi smrtnosti novorođenčadi vrlo male rodne mase iz Južne Koreje iz vremenskog razdoblja od 1996. do 1998. godine (250). Choi i suradnici (252) smanjenje smrtnosti u Južnoj Koreji pripisali poboljšanju socioekonomskih čimbenika, promjeni javnog mijenja o problemu prijevremenog poroda, brojnim studijskim posjetima i predavanjima stranih neonatologa, povratku korejskih neonatologa koji su educirani u velikim svjetskim centrima te osnivanju stručnih perinatalnih društava. Također, počele su se primjenjivati suvremeni modaliteti liječenja poput primjene visoko frekventne oscilatorne ventilacije, inhaliranog dušičnog oksida, uvođenjem suvremenih modaliteta mehaničke ventilacije, napretku u pristupu inicijalnom zbrinjavanju u rađaonici te rutinskoj primjeni kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima u inicijalnom zbrinjavanju (CPAP) (251). Autori zaključuju kako se daljnje smanjenje smrtnosti može postići prije svega poboljšanjem njege za novorođenčad koja se rađa u 23. i 24. tjednu gestacije, na granici preživljenja.

U ovom istraživanju u obje istraživane kohorte preživljenje do otpusta iz bolnice novorođenčadi vrlo male rodne mase koja su rođena u ≤ 23 tjedna gestacije je iznosilo 7,69 % (2/26). U razvijenim zemljama Europske unije mortalitet u novorođenačkom periodu za novorođenčadi vrlo male rodne mase rođenu ≤ 24. tjednu gestacije izrazito varira, od 83,3 % u Nizozemskoj do 43,8 % u Švedskoj (253).

Rezultati o smrtnosti do otpusta iz bolnice su osnova za daljnje praćenje napretka neonatalne skrbi i omogućuju međunarodne usporedbe. Također na temelju podataka o stopi smrtnosti može se vidjeti stupanj razvoja neonatološke skrbi te sukladno tome predložiti daljnje mjere za poboljšanje ishoda. Prva mjera koja se može poduzeti je stavljanje većeg naglaska na potpunoj primjeni prenatalne kortikosteroidne profilakse koju je u našoj skupini ispitanika primilo samo samo 44,8 % trudnica (Tablica 5.2.). Naime, potpuna primjena kortikosteroidne profilakse smanjuje perinatalnu smrtnost OR = 0,72 (95% CI 0,58 – 0,89), neonatalnu smrtnost OR = RR 0,69 (95% CI 0,59 – 0,81), pojavnost respiratornog distress sindroma OR = RR 0,66 (95% CI 0,56 – 0,77), te pojavnost intraventrikularne hemoragije OR = 0,55 (95% CI 0,40 – 0,76) (143).

6.1.2. Bronhopulmonalna displazija

Kronično respiratorno pobolijevanje je česta posljedica prijevremenog poroda, osobito u novorođenčadi koja razvije bronhopulmonalnu displaziju. Ponavljani respiratorni simptomi

koji zahtijevaju liječenje su česti, a posljedica su opstrukcije malih dišnih putova i hiperinflacije pluća (254). Osim respiratornog pobolijevanja tijekom djetinjstva, poznato je kako djeca sa bronhopulmonalnom displazijom imaju slabije neurorazvojne ishode u školskoj dobi (255), a ne može se zanemariti niti ekonomski teret liječenja novorođenčadi sa teškim oblikom bronhopulmonalne displazije čiji se troškovi liječenja u Španjolskoj procjenjuju do 118,760 eura, tijekom prve dvije godine života (256). Stoga je poznavanje incidencije bronhopulmonalne displazije i preventibilnih čimbenika rizika važno za planiranje intervencija koje mogu smanjiti pobolijevanje.

U obje skupine novorođenčadi uključene u ovo istraživanje ukupna stopa BPD-a je iznosila 42,41 % (u originalnoj kohorti stopa je 40,7 %, a u validacijskoj kohorti iznosi 46,1 %). Od ukupnog broja novorođenčadi vrlo male rodne mase sa bronhopulmonalnom displazijom blagi oblik je imalo 36,96 % novorođenčadi, a umjereni i teški oblik 20,6 %. Ova stopa pobolijevanja je nešto viša u odnosu na onu u razvijenim zemljama. Jo i suradnici (257) su izvijestili kako je u populaciji od 2386 novorođenčadi vrlo male rodne mase, 689 novorođenčadi imalo neki stupanj BPD-a (28,9 %). Od 689 novorođenčadi s BPD-om, 257 je imalo umjerenu BPD (37,3 %) a 432 novorođenčeta su imala teški oblik BPD - a (62,7 %). U novorođenčadi dobi trudnoće ≤ 28 tjedana, stopa umjerenog oblika BPD - a je iznosila 41,4 % a teškog BPD - a 20,0 %.

U našem istraživanju u univarijantnoj regresijskoj analizi glavni čimbenici rizika za razvoj umjerene i teške bronhopulmonalne displazije su bili prijevremeni porod ≤ 25 tjedana gestacije, rodna masa ≤ 700g i intubacija u inicijalnom zbrinjavanju (Tablica 5. 16. i 5. 17.). Multivarijantnom analizom je nađeno kako korioamnionitis u validacijskoj kohorti ima značajan utjecaj na pojavnost umjerene i teške bronhopulmonalne displazije (Tablica 5. 18.). Ovi nalazi su u skladu sa predloženim patofiziološkim mehanizmom razvoja bronhopulmonalne displazije (258) u kojem glavnu ulogu igra zaustavljeni razvoj pluća uslijed prijevremenog poroda, utjecaja upale (korioamnionitisa) te štetnog učinka ventilacije pozitivnim tlakom i toksičnog učinka kisika.

Stoga je najočitija prevencija pojave bronhopulmonalne displazije prevencija prijevremenog poroda, prevencija razvoja korioamnionitisa (259) i optimalan pristup zbrinjavanju u rađaonici (260).

Iako je prevencija prijevremenog poroda izuzetno zahtjevna, u nedavnoj meta analizi (261) je nađeno kako kontinuitet ginekološke njege, probir na infekcije genitalnog trakta te suplementacija cinkom u trudnica bez sistemskih bolesti imaju pozitivne učinke na prevenciju

prijevremenog poroda. Serklaža cerviksa se pokazala učinkovita samo u žena sa jednoplodnim trudnoćama sa visokim rizikom od prijevremenog poroda.

Što se tiče utjecaja korioamnionitisa na pobolijevanje, glavna preventivna strategija je pravovremena primjena antibiotika u trudnica sa prijevremenim puknućem vodenjaka, što smanjuje pojavnost kliničkih oblika korioamnionitisa, produžuje vrijeme do poroda te poboljšava neonatalne ishode. Optimalno zbrinjavanje u rađaonici koje smanjuje rizik od pojavnosti bronhopulmonalne displazije treba uključivati odgođeno klemanje pupkovine, manje invazivne oblike aplikacije surfaktanta, "nježan" pristup respiratornoj potpori što uključuje izbjegavanje prodisavanja pozitivnim tlakom i, ukoliko je moguće, izbjegavanje mehaniče ventilacije (260).

6.1.3. Neurološko oštećenje

Intraventrikularna hemoragija (IVH) je najozbiljnija komplikacija prijevremenog poroda, osobito u novorođenčadi vrlo male rodne mase i dobi trudnoće manje od 32 tjedna, te dovodi do kratkoročnog i dugoročnog morbiditeta (262, 263). Novorođenčad koja razvije teške oblike IVH (≥ III stupanj) je sklonija pojavi značajnog neurorazvojnog odstupanja koje uključuju cerebralnu paralizu te razvoj posthemoragičnog hidrocefalusa (264).

Prema multicentričnim studijama, incidencija IVH je obrnuto proporcionalna dobi trudnoće (264). Ukupna incidencija svih IVH se kreće od 15 – 42 %, dok teške oblike IVH razvije 7 – 16 % NVMRM. Oko 35 % NVMRM sa IVH razvije posthemoragični hidrocefalus, a oko 15% novorođenčadi sa IVH zahtjeva neurokirurške intervencije (265, 266).

U obje skupine novorođenčadi vrlo male rodne mase uključene u naše istraživanje ukupna stopa teškog oblika IVH - a je iznosila 27,76 %, s time da se bilježi pad incidencije u validacijskoj kohorti, gdje iznosi 16,41 %. Multivarijantna regresijska analiza u originalnoj i validacijskoj kohorti ispitanika glavni čimbenik rizika za pojavu neurološkog oštećenja je način zbrinjavanja u rađaonici i razina respiratorne potpore koja je bila potrebna za stabilizaciju novorođenčeta (Tablica 5.25.).

Ovaj nalaz je potvrda istraživanja (267) koja su pokazala kako je porast pCO2 u ventilirane novorođenčadi vrlo male rodne mase tijekom prva tri dana života povezan sa progresivno narušenom moždanom autoregulacijom što je glavni rizik za pojavu teških intraventrikularnih krvarenja. U eksperimentalnih životinja je dokazano kako hiperkapnija

prekida čak i do tada nenarušenu moždanu autoregulaciju. Naime, hiperkapnija dovodi do intraventrikularnih krvarenja putem vazodilatacije moždanih arteriola, povećanjem cerebralnog protoka, te naruševanjem moždane autoregulacije (268). Također, zapaženo je kako se oscilacije između niskih i visokih vrijednosti pCO2 mogu dovesti u vezu sa razvojem teških oblika intraventrikularnih krvarenja čak i kada se isključe ostali rizični čimbenici poput gestacijske dobi, rodne mase i spola (269).

Ovo naglašava potrebu individualnog pristupa neposrednom zbrinjavanju novorođenčadi vrlo male rodne mase u rađaonici jer i male oscilacije pCO2 mogu dovesti do razvoja značajnog neurološkog oštećenja.

6.1.4. Retinopatija prematuriteta

Retinopatija nedonoščadi (ROP) i dalje je glavni uzrok vizualnog morbiditeta, što uključuje i sljepoću u ekstremno nezrele nedonoščadi diljem svijeta (270). Usporedba incidencije retinopatije prematuriteta iz populacijskih studija je zahtjevna, prije svega radi značajne varijabilnosti u ustroju studija, dobi trudnoće uključene novorođenčadi, različitim stopama smrtnosti te raznim strategijama liječenja (270).

U prospektivnom istraživanju iz Švedske (271) koja je uključivala novorođenčad dobi trudnoće manje od 27 tjedana, incidencija retinopatije prematuriteta bilo kojeg stupnja je 73 % (368 / 506), a teški oblik retinopatije prematuriteta (onaj koji zahtijeva liječenje) je imalo 35 % novorođenčadi (176 / 506). Studija iz Norveške (272) novorođenčadi dobi trudnoće manje od 28 tjedana izvještava o indicenciji bilo kojeg oblika ROP-a od 33 % (95 / 290). Istraživači su u Belgiji (273) u populaciji novorođenčadi dobi trudnoće manje od 27 tjedana izvijestili o incidenciji teških oblika ROP-a od 26 % (45 / 175).

U obje skupine novorođenčadi uključene u naše istraživanje ukupna stopa klinički značajnog ROP-a je iznosila 20,3 %, te je viša u odnosu na zemlje s razvijenom neonatalnom skrbi, poput Južne Koreje u kojoj je incidencija klinički značajnog ROP-a 11,6 % (274).

U originalnoj kohorti su dva nezavisna prediktora (rodna masa i korioamnionitis) dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu predviđanja klinički značajne retinopatije prematuriteta. (Tablica 5. 31.). Manja rodna masa je od ranije, uz gestacijsku dob, prepoznata kao glavni rizični čimbenik razvoja klinički značajne retinopatije prematuriteta. U istraživanju Schaffer-a i suradnika, rizik razvoja klinički značajne retinopatije se smanjivao 27 % za svakih

100 g porasta rodne mase, te za 19 % za svaki dodatni tjedan gestacijske dobi (275). Mehanizam djelovanja korioamnionitisa na razvoj retinopatije prematuriteta nije do sada razjašnjen. Istraživanja na životinjama su pokazala kako sistemska upala može omesti angiogenezu retine u novorođenih životinja (276). Meta analiza 27 istraživanja iz 2014. godine je pokazala kako je korioamnionitis u univarijantnoj analizi značajno povezan s razvojem retinopatije prematuriteta, ali nakon korekcije za gestacijsku dob nije nađeno povezanosti (277).

U ovom istraživanju u validacijskoj kohorti ispitanika niti jedan nezavisni prediktor nije dao statistički značajan doprinos modelu što govori u prilog tome kako ipak na pojavnost retinopatije prematuriteta značajan utjecaj imaju postnatalni čimbenici rizika koji nisu bili predmetom ovog istraživanja. To su prije svega duljina trajanja oksigenoterapije, koncentracija kisika u udahnutom volumenu i duljina trajanja mehaničke ventilacije (278).

U više predikcijskih modela razvoja retinopatije prematuriteta do sada se ključnim postnatalnim čimbenikom rizika pokazao napredak na tjelesnoj težini. Sporiji napredak na tjelesnoj težini je povezan sa nižim postnatalnim porastom serumske razine inzulinu sličan faktor rasta (prema engl. *Insulin-like growth factor 1*, skraćeno IGF - 1). IGF – 1 je anabolički hormon koji potiče razvoj brojnih tkiva, među ostalim i razvoj retinalnih krvnih žila, te se stoga niska postnatalna razina IGF – 1 smatra rizičnim čimbenikom razoja retinopatije prematuriteta (279).

6.2. Klinički indeks rizika za novorođenčad (CRIB), preživljenje do otpusta iz bolnice i pobolijevanje novorođenčadi vrlo male rodne mase

Od svog razvoja CRIB zbroj se koristi kao pouzdan alat za procjenu početne težine bolesti novorođenčadi vrlo male rodne mase, te je široko rasprostranjen u kliničkoj praksi, prije svega zbog malog broja parametara i kratkog vremena izračuna (197). U originalnoj kohorti novorođenčadi vrlo male porodne težine iz koje je razvijen imao je dobru sposobnost diskriminacije (AUC = 0,90), značajno bolju od isključivo porodne težine, (AUC = 0,78).

Slična sposobnost diskriminacije nađena je u kohorti od 1485 NVMRM koja su liječena od 1991. – 2006. godine (280). Nađeno je za CRIB zbroj AUC = 0,82 (95% CI 0,78 – 0,86), za rodnu masu AUC = 0,74 (95% CI 0,69 – 0,79), CRIB II zbroj AUC = 0,71 (95% CI 0,66 – 0,76), te gestacijska dob AUC = 0,71 (95% CI 0,66 – 0,76). Također je nađeno kako CRIB zbroj ima statistički značajno bolju prediktivnu sposobnost u odnosu na ostale parametere.

U skupini novorođenčadi 3268 novorođenčadi dobi trudnoće od 22. do 32. tjedna liječene tijekom 2005. i 2006. godine u regiji Ujedinjenog Kraljevstva CRIB zbroj je pokazao izvrsnu sposobnost diskriminacije u odnosu na smrtnost do otpusta iz bolnice (AUC = 0,92) (281).

U našem istraživanju CRIB zbroj je pokazao izvrsnu sposobnost diskriminacije u odnosu na smrtnost do otpusta iz bolnice, i u originalnoj kohorti AUC = 0,924; (95% CI 0,884 – 0,953), i u validacijskoj kohorti AUC = 0,947 (95% CI 0,883 – 0,982). Također, u našem istraživanju CRIB zbroj se pokazao bolju sposobnost diskriminacije u odnosu na rodnu masu, dob trudnoće te Apgar zbroj u 5. minuti (Tablica 5.14.).

Ovakva dobra sposobnost diskriminacije CRIB zbroja u obje kohorte ispitanika se može objasniti time što je smrtnost u naših ispitanika slična onoj u kohorti iz koje je razvijen CRIB zbroj (197).

Do sada je bilo nekoliko pokušaja kako bi se CRIB zbroj iskoristio za predviđanje pobolijevanja u novorođenčadi vrlo male porodne težine. U istraživanju na 802 novorođenčeta dobi trudnoće manje od 32 tjedna trudnoće nađeno je kako CRIB zbroj rani i pouzdani alat za predviđanje pojave teže kliničke slike BPD-a (282).

I u ovom istraživanju nađeno je kako CRIB zbroj ima dobru sposobnost diskriminacije na pojavnost umjerene i teške BPD u obje kohorte (originalna kohorta AUC = 0,854 (95% CI 0,794 – 0,903); validacijska kohorta (AUC = 0,792 (95% CI 0,685 – 0,875).

CRIB zbroj je korišten u nekoliko istraživanja kako bi pokušao predvidjeti neurološko oštećenje. U istraživanju Martineza i suradnika (283) CRIB zbroj je bio najbolji prediktor smrti i teških intraventrikularnih hemoragija. U istraživanju Rivas Ruiz i suradnika (284) CRIB zbroj je pokazao najbolju sposobnost diskriminacije na pojavnost teških oblika intraventrikularnog krvarenja AUC = 0,666 (95% CI 0,581 – 0,751) u odnosu na rodnu masu AUC = 0,626 (95% CI 0,539 – 0,713) i gestacijsku dob AUC = 0,643 (95% CI 0,552 – 0,073). Nešto bolju sposobnost diskriminacije CRIB zbroj je pokazao i u ovom istraživanju (originalna kohorta AUC = 0,719 (95% CI 0,66 – 0,77), validacijska kohorta AUC = 0,669 (95% CI 0,57 – 0,76)).

U istraživanju Coascia i suradnika (285) postoji snažna povezanost CRIB zbroja > 5 sa smrtnošću te s razvojem bronhopulmonalne displazije i pojavom neurorazvojnog odstupanja. Također, uključivanje CRIB zbroja u statističke modele koji predviđaju ROP dovodi do bolje diskriminacije u istraživanju Yang - a i suradnika (274).

U ovom istraživanju CRIB zbroj nema dobru sposobnost diskriminacije na pojavnost klinički značajne retinopatije niti u originalnoj niti u validacijskoj kohorti (Tablica 5.32.)

6.3. Usporedba novog zbroja početne težine bolesti i kliničkog indeksa rizika za novorođenčad (CRIB)

U skladu s hipotezom istraživanja razvijen je zbrojevni sustav početne težine bolesti novorođenčadi vrlo male rodne mase temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i reanimacijskim mjerama u neposrednom zbrinjavanju.

Novi zbroj početne težine bolesti je kod analize smrtnosti do otpusta iz bolnice imao bolju sposobnost diskriminacije u odnosu na rodnu masu, gestacijsku dob te Apgar zbroj u 5. minuti (Tablica 5.13.) Novi zbroj početne težine bolesti ima manju sposobnost diskriminacije u odnosu na CRIB zbroj (Tablica 5.12.) no razlika među njima nije značajna niti u originalnoj (AUC (novi zbroj) = 0,887 vs. AUC (CRIB zbroj) = 0.924; $P < 0.001$) niti validacijskoj kohorti (AUC (novi zbroj) = 0.906 vs. AUC (CRIB zbroj) = 0.947; $P < 0.001$).

U analizi sposobnosti novog zbroja za predviđanje pobolijevanja novorođenčadi vrlo male rodne mase novi zbroj početne težine bolesti u slučaju bronhopulmonalne displazije, nema statistički značajne razlike u odnosu na CRIB zbroj (Tablica 5.16.)

U analizi neurološkog oštećenja novi zbroj početne težine bolesti ima bolju sposobnost diskriminacije (AUC = 0,723 (95% CI 0,66 – 0,78) u odnosu na CRIB zbroj (AUC = 0,719 (95% CI 0,66 – 0,77) u originalnoj i validacijskoj kohorti (AUC (CRIB) = 0.669 (CI 0.57 – 0.76) vs. AUC (novi zbroj) = 0,710 (95% CI 0,61 – 0.79) iako razlika između zbrojeva nije značajna. (Tablica 5.26.)

Što se tiče klinički značajne retinopatije, oba zbroja su pokazala slabu sposobnost diskriminacije te među njima nema statističke razlike. (Tablica 5.32.)

7. Zaključak

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti slijedeći zaključci:

- zbrojevni sustav početne težine bolesti temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i neposrednom zbrinjavanju unutar sat vremena od poroda dobro predviđa smrtnost do otpusta iz bolnice u originalnoj i validacijskoj kohorti

- zbrojevni sustav početne težine bolesti novorođenčadi vrlo male rodne mase temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i reanimacijskim mjerama u neposrednom zbrinjavanju može istovjetno predvjeti smrtnost do otpusta iz bolnice u odnosu na klinički indeks rizika za novorođenčad (CRIB)

- pojavnost neonatalnog poboljevanja (bronhopulmonalna displazija, neurološko oštečenje i retinopatija prematuriteta) u obje kohorte je viša u odnosu na razvijene zemlje

- zbrojevni sustav početne težine bolesti novorođenčadi vrlo male rodne mase temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i reanimacijskim mjerama u neposrednom zbrinjavanju može bolje predvidjeti pojavnost teških oblika neurološkog oštećenja u odnosu na klinički indeks rizika za novorođenčad (CRIB), a ima istovjetnu sposobnost CRIB zbroju u predviđanju bronhopulmonalne displazije i klinički značajne retinopatije prematuriteta

8. Sažetak

Uvod: Zbrojevni sustavi početne težine bolesti novorođenčadi se koriste za predviđanje smrtnosti i poboljevanja. Kako je zadnjih desetljeća značajnog razvoja neonatološke skrbi i razumjevanja utjecaja prenatalnih čimbenika javlja se potreba za razvojem novog zbrojevnog sustava.

Cilj istraživanja: Razviti i validirati novi neonatalni zbrojevni sustav temeljen na prenatalnim čimbenicima rizika i neposrednom zbrinjavanju te usporediti njegovu učinkovitost s CRIB zbrojem.

Ispitanici i metode: Retrospektivno su analizirani podaci 252 NVMRM u kohorti za razvoj zbroja (originalna kohorta) liječenih od 2014. do 2016. godine i 100 NVMRM u validacijskoj kohorti, liječenih od 2017. do 2018. godine. Istraživana je sposobnost diskriminacije novog zbroja na smrtnost, pojavnost BPD-a, neurološkog oštećenja i ROP-a. Uz deskriptivne metode, koristila se regresijska analiza za određivanje čimbenika koji utječu na pojedine ishode, a ROC analizom se ispitalo koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

Rezultati: Stopa smrtnosti je 26,8%. Umjerenu i tešku BPD je imalo 20,62%. Incidencija neurološkog oštećenja je 21,1%. Novi zbroj ima bolju sposobnost diskriminacije smrtnosti u odnosu na rodnu masu, dob trudnoće te AS u 5´ a istovjetno predviđa smrtnost u odnosu na CRIB zbroj. Kod neurološkog oštećenja novi zbroj ima bolju sposobnost diskriminacije.

Zaključak: Novi zbrojevni sustav može istovjetno predvjeti smrtnost u odnosu na CRIB zbroj te bolje predvidjeti pojavnost neurološkog oštećenja.

Ključne riječi: zbrojevni sustav početne težine bolesti, novorođenčad vrlo male porodne težine, CRIB zbroj, smrtnost do otpusta iz bolnice, poboljevanje nedonoščadi

9. Summary

Title: Factors influencing mortality and morbidity in very low birth weight neonates

Background: Neonatal illness severity scores are used to predict mortality and morbidity. As there has been significant development of neonatal care and understanding of the impact of prenatal factors in recent decades, there is a need to develop a new neonatal illness severity score.

Objectives: Develop and validate a new neonatal scoring system based on prenatal risk factors and immediate care and compare its effectiveness with the CRIB score.

Patients and methods: Data were retrospectively analyzed on 252 VLBW neonates in the development cohort treated from 2014. to 2016. and 100 VLBW neonates in the validation cohort, treated from 2017 to 2018. The ability of a new score to discriminate for mortality, BPD, neurological impairment, and ROP was investigated. In addition to descriptive methods, regression analysis was used to determine the factors affecting individual outcomes, and ROC analysis examined which value best distinguished the compared groups.

Results: The overall mortality rate is 26.8%. 20.62% of infants had moderate and severe BPD. The incidence of neurological impairment is 21.1%. The new score has a better ability to discriminate mortality relative to birth weight, pregnancy age and AS at 5 ', and is eqiuvalent for prediction od mortality when compared to the CRIB score. Regarding prediction of neurological impairment, the new score is superior to the CRIB score.

Conclusion: New neonatal illness severity score may equally predict mortality relative to the CRIB score and better predict the incidence of neurological impairment.

Key words: neonatal illness severity score, very low birth weight neonates, CRIB score, mortality until hospital discharge, neonatal morbidity

10. Literatura

1. Dunn P. Arvo Ylppö (1887-1992): pioneer of Finnish paediatrics. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 May;92(3):F230-2.

2. Ballowitz L. Arvo Ylppö. In: Smith GF, Vidyasager. Historical review and recent advances in neonatal and perinatal medicine. New Delhi: Interprint, 1985.

3. Ballabriga A. One century of pediatrics in Europe. In: Nichols BL, Ballabriga A, Kretchmer N, eds. History of pediatrics 1850–1950. Nestlé Nutrition Workshop Series vol 22. Vevey, Switzerland: Raven Press Ltd, 19911–21.

4. Ylppö A. Das wachstum der frühgeborenen von der gebert bis zum schulalter. (The growth of prematures from birth to school age.) Z Kinderheilkd 191924111–178.

5. Hack M, Merkatz I, Jones P, Fanaroff A. Changing trends of neonatal and postneonatal deaths in very-low-birth-weight infants. Am J Obstet Gynecol 1980;137(7):797-800.

6. Tudehope D, Burns Y, Gray T, Mohay H, O'Callaghan M, Rogers Y. Changing patterns of survival and outcomes at four years of children who weighed 500-999 grams at birth. J Paediatr Child Health (Australia) 1995;31(5):451-456.

7. Piecuch R, Leonard C, Cooper B, Sehring S. Outcome of extremely low birth weight infants (500-999 grams) over a twelve year period. Pediatrics 1997;100(4):633-639.

8. Halliday H. History of Surfactant from 1980. Neonatology. 2005;87(4):317-322.

9. Papageorgiou A, Bardin C. The Extremely-Low-Birth-Weight infant. U: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology – Pathophysiology, Management of the Newborn. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999:445-72.

10. Gleason C. Averys diseases of the newborn. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2012.

11. Lantos J, Lauderdale D. What is Behind the Rising Rates of Preterm Birth in the United States? Rambam Maimonides Med J. 2011;2(4):e0065.

12. Vasa R, Vidyasagar D, Winegar A, Peterson P, Spellancy W. Perinatal factors influencing the outcome of 501-1000 gram newborns. Clin Perinatol 1986;13(2):267-284.

13. Kliegman R, Rottman C, Behrman R. Strategies for the prevention of low birth weight. Am J Obstet Gynecol 1990;162(4):1073–1083.

14. McCormick M. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. N Engl J Med 1985;312(2):82–90.

15. Edwards W, Little G. Outcomes of the very-low-birth-weight baby: an American experience. Textbook of Perinatal Medicine. London: Partenon Publishing, 1998.

16. Engle W. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics. 2004; 114(5):1362–1364.

17. Spong C. Defining "term" pregnancy. JAMA. 2013;309(23):2445.

18. Saigal S, Doyle L. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. 2008;371(9608):261–269.

19. Glass H, Costarino A, Stayer S, Brett C, Cladis F, Davis P. Outcomes for extremely premature infants. Anesth Analg. 2015;59(6):272-273.

20. Howson C, Kinney M, McDougall L, Lawn J. Born Too Soon: Preterm birth matters. Reprod Health. 2013;10(S1).

21. Bajwa N, Berner M, Worley S, Pfister R. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2011 Jun 24:w13212.

22. Tyson J, Parikh N, Langer J, Green C, Higgins R. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. N Engl J Med. 2008;358(16):1672–1681.

23. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2017;17(1):59.

24. Godeluck A, Gérardin P, Lenclume V, Mussard C, Robillard P, Sampériz S, i sur. Mortality and severe morbidity of very preterm infants: comparison of two French cohort studies. BMC Pediatr. 2019;19(1).

25. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M. 8. One-Year Survival of Extremely Preterm Infants After Active Perinatal Care in Sweden. JAMA. 2009;301(21):2225.

26. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. Pediatrics. 2013;132(1):62-71.

27. Draper E, Zeitlin J, Fenton A, Weber T, Gerrits J, Martens G, i sur. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 200;94(3):F158-163.

28. Salihu H, Salinas-Miranda A, Hill L, Chandler K. Survival of pre-viable preterm infants in the United States: a systematic review and meta-analysis. Semin Perinatol 2013;37(6):389-400.

29. Ecker J, Kaimal A, Mercer B, Blackwell S, deRegnier R, Farrell R i sur. Periviable birth: Interim update. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(2):B2-B12.e1.

30. Kattwinkel J, Perlman J, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, i sur. Special report: Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Pediatrics. 2010;126(5):e1400-13.

31. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. Obstet Gynecol. 2009;113(2 Part 1):451-461.

32. Saltvedt S, Almstrõm H, Kublickas M, Reilly M, Valentin L, Grunewald C. Ultrasound dating at 12-14 or 15-29 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24(1):42–50

33. Chervenak F, Skupski D, Romero R, Myers M, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, i sur. HT. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? Am J Obstet Gynecol. 1998;178(4):678-687.

34. ACOG practice bulletin 38: Perinatal Care at the Threshold of Viability. Obstet Gynecol. 2002;100(3):617–24.

35. Sauve R, Robertson C, Etches P, Byrne P, Dayer-Zamora V. Before viability: a geographically based outcome study of infants weighing 500 grams or less at birth. Pediatrics. 1998;101(3):438-445.

36. Lucey J, Rowan C, Shiono P, Wilkinson A, Kilpatrick S, Payne N, i sur. Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams--the Vermont Oxford Network experience (1996-2000). Pediatrics. 2004;113(6):1559-1566.

37. Högberg U. The World Health Report 2005: "make every mother and child count" - including Africans. Scand J Public Health. 2005;33(6):409-411.

38. Ogawa M, Matsuda Y, Kanda E, Konno J, Mitani M, Makino Y, i sur. Survival rate of extremely low birth weight infants and its risk factors: case-control study in Japan. ISRN Obstet Gynecol. 2013;2013:1-6.

39. Shah P, Lee S, Lui K, Sjörs G, Mori R, Reichman B, i sur. The International Network for Evaluating Outcomes of very low birth weight, very preterm neonates (iNeo): a protocol for collaborative comparisons of international health services for quality improvement in neonatal care. BMC Pediatr. 2014;14(1).

40. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. Pediatr Res. 2012;72(5):531–538.

41. Binet M, Bujold E, Lefebvre F, Tremblay Y, Piedboeuf B. Role of gender in morbidity and mortality of extremely premature neonates. Am J Perinatol. 2011;29(3):159-166.

42. Jones H, Karuri S, Cronin C, Ohlsson A, Peliowski A, Synnes A, i sur. Actuarial survival of a large Canadian cohort of preterm infants. BMC Pediatr. 2005;5(1).

43. Kent A, Wright I, Abdel-Latif M. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. Pediatrics. 2011;129(1):124-131.

44. Lingappan K, Jiang W, Wang L, Moorthy B. Sex-specific differences in neonatal hyperoxic lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016;311(2):L481-93.

45. Battin M, Ling E, Whitfield M, Mackinnon M, Effer S. Has the outcome for extremely low gestational age (ELGA) infants improved following recent advances in neonatal intensive care? Am J Perinatol. 1998;15(08):469-477.

46. Tucker J, McGuire W. ABC of preterm birth: Epidemiology of preterm birth. BMJ. 2005;330(Suool S4):0504146.

47. Weng Y, Yang CY, Chiu Y. Neonatal outcomes in relation to sex differences: a national cohort survey in Taiwan. Biol Sex Differ. 2015;6(1).

48. Darlow B, Hutchinson J, Henderson-Smart D, Donoghue D, Simpson J, Evans N. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Pediatrics. 2005; 115(4):990-996.

49. Kaltofen T, Haase M, Thome U, Laube M. Male Sex is Associated with a Reduced Alveolar Epithelial Sodium Transport. PLoS One. 2015;10(8):e0136178.

50. Semenas E, Nozari A, Sharma HS, Basu S, Rubertsson S, Wiklund L. Sex differences in cerebral injury after severe haemorrhage and ventricular fibrillation in pigs. Acta Anaesthesiol Scand. 2010; 54(3):343-353.

51. Tioseco J, Aly H, Essers J, Patel K, El-Mohandes A. Male sex and intraventricular hemorrhage. Pediatr Crit Care Med. 2006;7(1):40-4.

52. Fleisher B, Kulovich M, Hallman M, Gluck L. Lung profile: sex differences in normal pregnancy. Obstet Gynecol. 1985;66(3):327-330.

53. Kimura Y, Suzuki T, Kaneko C, Darnel A, Akahira J, Ebina M, i sur. Expression of androgen receptor and 5alpha-reductase types 1 and 2 in early gestation fetal lung: a possible correlation with branching morphogenesis. Clin Sci. 2003;105(6):709-713.

54. Townsel C, Emmer S, Campbell W, Hussain N. Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates. Front Pediatr. 2017;5.

55. Ray B, Platt M. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(2):F140-143.

56. Swyer P. The regional organization of special care for the neonate. Pediatr Clin North Am 1970;17(4):761-776.

57. Russell F, Gardiner S, Nichols E. A conceptual model for regionalization and consolidation of obstetric-gynecologic service. Am J Obstet Gynecol 1975;121(6):756-764.

58. Merkatz I, Johnson K. Regionalization of perinatal care for the United States. Clin Perinatol 1976;3(2):271-6.

59. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care. Pediatrics. 2004;114(5) 1341–1347.

60. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus And Newborn. Levels of neonatal care. Pediatrics. 2012;130(3):587-597.

61. Lasswell S, Barfield W, Rochat R, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. JAMA. 2010;304(9):992–1000.

62. Phibbs C, Baker L, Caughey A, Danielsen B, Schmitt S, Phibbs R. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2007;356(21):2165–2175.

63. Chung J, Phibbs C, Boscardin W, Kominski G, Ortega A, Needleman J. The effect of neonatal intensive care level and hospital volume on mortality of very low birth weight infants. Med Care. 2010;48(7):635–644.

64. Bartels D, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets C. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. Pediatrics. 2006;117(6):2206–2214.

65. Rogowski J, Horbar J, Staiger D, Kenny M, Carpenter J, Geppert J. Indirect vs direct hospital quality indicators for very low birth-weight infants. JAMA. 2004;291(2):202–209.

66. Morales L, Staiger D, Horbar J, Carpenter J, Kenny M, Geppert J et al. Mortality Among Very Low-Birthweight Infants in Hospitals Serving Minority Populations. Am J Public Health. 2005;95(12):2206-2212.

67. Sunderam S, Kissin D, Crawford S, Folger S, Jamieson D, Warner L, i sur. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2013. MMWR Surveill Summ. 2017; 66(6):1-24.

68. Zeitlin J, Mohangoo A, Delnord M, Cuttini M. The second European Perinatal Health Report: documenting changes over 6 years in the health of mothers and babies in Europe. J Epidemiol Community Health. 2013;(12):983-985.

69. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007;21(1):67–81.

70. Schieve L, Cohen B, Nannini A, Ferre C, Reynolds M, Zhang Z, i sur. A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. Matern Child Health J 2007;11(6):517–525.

71. Davies M, Moore V, Willson K, Van Essen P, Priest K, Scott H, i sur. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med 2012;367(9):874-876.

72. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, i sur. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril 2012; 97(6):1331–1337.e4.

73. McDonald S, Han Z, Mulla S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;146(2):138–148.

74. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy K. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;148(2):105–113.

75. Stewart J, Allred E, Collins M, Abbott J, Leviton A, Paneth N, i sur. Risk of cranial ultrasound abnormalities in very-low-birth-weight infants conceived with assisted reproductive techniques. J Perinatol 2002;22(1):37–45.

76. Hashimoto L, Lindsell C, Brewer D, Eichel M, Donovan E. Contributions of infertility treatment to very-low-birth-weight multiple birth infants receiving neonatal intensive care. Am J Obstet Gynecol 2004;190(2):401–406.

77. Schimmel M, Hammerman C, Lusky A, Reichman B. Very low-birth-weight infants conceived by in vitro fertilization are not at higher risk for mortality and morbidity: a population-based study. Fertil Steril 2006;85(4):907–912.

78. Messerschimdt A, Olischar M, Bimbacher R, Weber M, Pollack A, Leitich H. Perinatal outcome of preterm infants <1500 g after IVF pregnancies compared with natural conception. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010;95(3):F225–F229.

79. Shah V, AlWassia H, Shah K, Yoon W, Shah P. Neonatal outcomes among multiple births in ≤32 weeks gestational age: does mode of conception have an impact? A cohort study. BMC Pediatrics 2011;11(1).

80. Picaud J, Chalies S, Combes C, Mercier G, Dechaud H, Cambonie G. Neonatal mortality and morbidity in preterm infants born from assisted reproductive technologies. Acta Paediatr 2012;101(8):846–851.

81. Tallandini M, Morsan V, Macagno F. Preterm birth and assisted reproductive techniques/ART: maternal emotional wellbeing and quality of mother-infant interaction during the first three months of life. Early Hum Dev 2012;88(6):397–402.

82. Martin J, Park M. Trends in twin and triplet births: 1980–1997. Natl Vital Stat Rep. 1999;47(24):1-16.

83. Levene M, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. Br J Obstet Gynaecol 1992;99(7):607–613.

84. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births—United States, 1980–97. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2000;49(24):535-538.

85. Hoyert D, Freedman M, Strobino D, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2000. Pediatrics 2001;108(6):1241–1255.

86. Shinwell E. Excess mortality risk in Very Low Birth Weight Triplets: A national, population-based study. Arch Dis Child Fetal Neo Ed. 2003;88(1)36F-40.

87. Workshop Group T. Multiple gestation pregnancy. Human Reprod 2000;15(8):1856–1864.

88. Orlebeke J, Boomsma D, Eriksson A. Epidemiological and birth weight characteristics of triplets: a study from the Dutch twin register. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;50(2):87–93.

89. Alexander G, Kogen M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins and triplets in the United States? Clin Obst Gynecol 1998;41(1) 115–125.

90. Albrecht J, Tomich P. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. Am J Obst Gynecol 1996;174(5):1551–1556.

91. Luke B, Keith L. The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States. J Reprod Med 1992;37(8): 661–666.

92. Ziadeh S. The outcome of triplet versus twin pregnancies. Gynecol Obstet Invest 2000;50(2):96–99.

93. Lipitz S, Reichman B, Paret G, Modan M, Shalev J, Serr D, i sur. The improving outcome of triplet pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1989;161(5):1279–1284.

94. Holcberg G, Biale Y, Lewenthal H, Insler V. Outcome of pregnancy in 31 triplet gestations. Obstet Gynecol 1982;59(4):472–476.

95. Weissman A, Talmon R, Jakobi P. The outcome of abdominally delivered triplets and twins: a matched case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;79(2):123–125.

96. Pons J, Charlemaine C, Dubreuil E, Papiernik E, Frydman R. Management and outcome of triplet pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;79(2):131–139.

97. Martin J, MacDorman M, Mathews T. Triplet births: trends and outcomes, 1971–94. Vital Health Stat 21 1997;55: 1–20.

98. Buekens P, Wilcox A. Why do small twins have a lower mortality rate than small singletons. Am J Obstet Gynecol 1993;168(3):937–941.

99. Kiely J. Time trends in neonatal mortality among twins and singletons in New York City, 1968-1986. Acta Genet Med Gemellol (Roma). 1991;40(3-4):303-309.

100. Kiely J. The epidemiology of perinatal mortality in multiple births. Obstet Gynecol Surv. 1991;46(7)449-450.

101. Donovan E, Ehrenkrantz R, Shankaran S, Stevenson D, Wright L, Younes N, i sur. Outcomes of very low birth weight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units. Am J Obstet Gynecol 1998;179(3):742–749.

102. Ananth C, Keyes K, Wapner R. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. BMJ. 2013;347(nov07 15):f6564.

103. Brown M, Magee L, Kenny L, Ananth Karumanchi S, McCarthy F, Saito S, i sur. , The Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;13:S6-S7.

104. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph K. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol. 2014;124(4):771-781.

105. Powe C, Levine R, Ananth Karumanchi S. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. Circulation. 2011;123(24):2856-69.

106. Hod T, Cerdeira A, Karumanchi S. Molecular Mechanisms of Preeclampsia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(10):a23473.

107. Odegård R, Vatten L, Nilsen S, Salvesen K, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. Obstet Gynecol. 2000;96(6):950-955.

108. Harmon Q, Huang L, Umbach D, Klungsøyr K, Engel S, Magnus P, i sur. Risk of fetal death with preeclampsia. Obstet Gynecol. 2015;125(3):628-635.

109. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. Hypertens Pregnancy. 2016;35(4):510-519.

110. McBride C, Bernstein I, Badger G, Soll R. Maternal Hypertension and Mortality in Small for Gestational Age 22- to 29-Week Infants. Reprod Sci. 2018;25(2):276-280.

111. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. Pediatrics. 2003;111(6):1273-1277.

112. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(5):946-953.

113. Medlock S, Ravelli A, Tamminga P, Mol BW, Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. PLoS One. 2011;6(9):e23441.

114. Wen Y, Yang H, Chou H, Chen C, Hsieh W, Tsou K, i sur. Association of Maternal Preeclampsia with Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Very-Low-Birth-Weight Infants. Sci Rep. 2019;9(1).

115. Yılmaz Y, Kutman H, Ulu H, Canpolat F, Uraş N, Oğuz S, i sur. Preeclampsia is an independent risk factor for spontaneous intestinal perforation in very preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;27(12):1248-1251.

116. Shulman J, Weng C, Wilkes J, Greene T, Hartnett M. Association of Maternal Preeclampsia With Infant Risk of Premature Birth and Retinopathy of Prematurity. JAMA Ophthalmol. 2017;135(9):947-953.

117. Szymonowicz W, Yu V. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight. Arch Dis Child. 1987;62(7):712-716.

118. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksal N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(12):2681-2685.

119. Yen T, Yang H, Hsieh W, Chou H, Chen C, Tsou K, i sur. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study. PLoS One. 2013;8(9):e75168.

120. Lee C, Chan O, Lai M, Hsu K, Wu T, Lim W, i sur. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. PLoS One. 2017;12(11):e0187764.

121. Hecht J, Allred E, Kliman H, Zambrano E, Doss B, Husain A, i sur. Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation. Pathology. 2008;40(4):372-376.

122. Redline R. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1):20–25.

123. Greenberg M, Anderson B, Schulkin J, Norton M, Aziz N. A first look at chorioamnionitis management practice variation among US obstetricians. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:1-9.

124. Curtin W, Katzman P, Florescue H, Metlay L. Accuracy of signs of clinical chorioamnionitis in the term parturient. J Perinatol. 2012;33(6):422-428.

125. Tokumasu H, Hinotsu S, Kita F, Kawakami K. Predictive value of clinical chorioamnionitis in extremely premature infants. Pediatr Int. 2013;55(1):35–38.

126. Guzick D, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol. 1985;65(1):11–16.

127. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioğlu O, Koroglu O, Cakmak B, i sur. Histological Chorioamnionitis: Effects on Premature Delivery and Neonatal Prognosis. Pediatr Neonatol. 2013;54(4):267-274.

128. Bastek J, Weber A, McShea M, Ryan M, Elovitz M. Prenatal inflammation is associated with adverse neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(5):450.e1-450.e.10.

129. Soraisham A, Singhal N, McMillan D, Sauve R, Lee S. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(4):372.e1-372.e6.

130. Andrews W, Goldenberg R, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert A, Hauth J. The Alabama Preterm Birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(3):803-808.

131. Alexander J, Gilstrap L, Cox S, McIntire D, Leveno K. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. Obstet Gynecol. 1998; 91(5, Pt 1):725–729.

132. Liu Z, Tang Z, Li J, Yang Y. Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. Pediatr Neonatol. 2014;55(1):35–40.

133. Kramer B, Kallapur S, Newnham J, Jobe A. Prenatal inflammation and lung development. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(1):2–7.

134. Watterberg K, Demers L, Scott S, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics. 1996;97(2):210–215.

135. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(1):F8-F17.

136. Plakkal N, Soraisham AS, Trevenen C, Freiheit E, Sauve R. Histological chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort study. J Perinatol. 2013;33(6):441-445.

137. Liggins G, Howie R. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972;50(04):515–525

138. Papageorgiou A, Colle E, Farri-Kostopoulos E, Gelfand M. Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. Pediatrics 1981;67(05):614–617

139. Gilstrap L. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995;273(05):413–418.

140. Block M, Kling O, Crosby W. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. Obstet Gynecol 1977;50(02):186–190.

141. Crowley P, Chalmers I, Keirse J. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. Br J Obstet Gynaecol 1990;97 (01):11–25

142. ACOG Committee Opinion No 273: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2002;99(5, Pt 1):871–873.

143. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD004454

144. Brownfoot F, Galiardi D, Bain E, Middleton P, Crowther C. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD006764

145. Stoelhorst G. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. Pediatrics. 2005;115(2):396-405.

146. Harper R, Rehman K, Sia C, Buckwald S, Spinazzola R, Schlessel J, i sur. Neonatal outcome of infants born at 500 to 800 grams from 1990 through 1998 in a tertiary care center. J Perinatol. 2002;22(7):555-562.

147. Schlapbach L, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, i sur. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. BMC Pediatr. 2012;12(1).

148. Steer P, Penn Z. Mode of delivery of the very preterm baby. BJOG. 2018;125(6):664-664.

149. Kramer M, Platt R, Yang H, Joseph K, Wen S, Morin L, i sur. Secular trends in preterm birth: a hospital-based cohort study. JAMA. 1998;280(21):1849-1854.

150. Macfarlane A, Blondel B, Mohangoo A, Cuttini M, Nijhuis J, Novak Z, i sur. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study. BJOG. 2016;123(4):559-568.

151. Young CB, Liu S, Muraca G, Sabr Y, Pressey T, Liston R, i sur. Mode of delivery after a previous cesarean birth, and associated maternal and neonatal morbidity. CMAJ. 2018;190(18):E556-E564.

152. Osmundson S, Garabedian M, Lyell D. Risk factors for classical hysterotomy by gestational age. Obstet Gynecol. 2013;122(4):845-550.

153. Bakhshi T, Landon M, Lai Y, Spong C, Rouse D, Leveno K, i sur. Maternal and neonatal outcomes of repeat cesarean delivery in women with a prior classical versus low transverse uterine incision. Am J Perinatol. 2010;27(10):791-796.

154. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A, Reichman B. The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. BJOG. 2004;111(12):1365-1371.

155. Kato E, Yamada H, Matsumoto Y, Hattori S, Makinoda S, Fujimoto S. Relation between perinatal factors and outcome of very low birth weight infants. J Perinat Med. 1996;24(6):677-686.

156. Alfirevic Z, Milan S, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD000078.

157. Racusin D, Antony K, Haase J, Bondy M, Aagaard K. Mode of Delivery in Premature Neonates: Does It Matter? AJP Rep. 2016;06(03):e251-e259.

158. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, i sur. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. Neonatology. 2019;115(4):432-450.

159. O'Donnell C, Kamlin C, Davis P, Morley C. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. J Pediatr. 2010;156(5): 846–847.

160. Saugstad O. Delivery room management of term and preterm newly born infants. Neonatology. 2015;107(4):365–371.

161. Polglase G, Dawson J, Kluckow M, Gill A, Davis P, te Pas A, i sur. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. PLoS One. 2015;10(2):e0117504.

162. Fogarty M, Osborn D, Askie L, Seidler A, Hunter K, Lui K, i sur. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(1): 1–18.

163. Dekker J, Hooper S, Martherus T, Cramer S, van Geloven N, te Pas A. Repetitive versus standard tactile stimulation of preterm infants at birth - A randomized controlled trial. Resuscitation. 2018;127:37–43.

164. Schmölzer G, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347(oct17 3):f5980-f5980.

165. Fischer H, Schmölzer G, Cheung P, Bührer C. Sustained inflations and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180083.

166. Kirpalani H, Ratcliffe S, Keszler M, Davis P, Foglia E, te Pas A et al. Effect of Sustained Inflations vs Intermittent Positive Pressure Ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Extremely Preterm Infants. JAMA. 2019;321(12):1165.

167. McCarthy L, Twomey A, Molloy E, Murphy J, O'Donnell C. A randomized trial of nasal prong or face mask for respiratory support for preterm newborns. Pediatrics. 2013;132(2):e389–395.

168. Jobe A, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. Early Hum Dev. 1998,53(1):81–94.

169. McCall E, Alderdice F, Halliday H, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD004210.

170. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr C, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. Resuscitation. 2015;95:249–263.

171. Kapadia V, Oei J, Saugstad O, Rabi Y, Finer N, Tarnow-Mordi W, i sur. BradyPrem study: heart rate is the most vital signs during resuscitation of preterms. . J Pediatr Neonat Individual Med. 2017;6(2):e060236.

172. Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Isayama T, Dawson J, Weiner G, i sur. Room air for initiating term newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics. 2018;143(1):e20181825.

173. Lamberska T, Luksova M, Smisek J, Vankova J, Plavka R. Premature infants born at <25 weeks of gestation may be compromised by currently recommended resuscitation techniques. Acta Paediatr. 2016;105(4):e142–150.

174. Oei J, Finer N, Saugstad O, Wright I, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, i sur. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(5):F446–454.

175. Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Weiner G, Roehr C, Isayama T, i sur. Initial oxygen use for preterm newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics. 2018;143(1):e20181828.

176. Saugstad O, Oei J, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. Pediatr Res. 2019;85(1): 20–29.

177. Bancalari E, del Moral T. Continuous positive airway pressure: early, late, or stay with synchronized intermittent mandatory ventilation? J Perinatol. 2006;26(S1)S33-S37.

178. Halliday H. The fascinating story of surfactant. J Paediatr Child Health. 2017;53(4):327-332.

179. Soll R, Morley C. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001;2(2):CD000510.

180. Aldana-Aguirre J, Pinto M, Featherstone R, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(1):F17–23.

181. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa A, Haiden N, i sur. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. Neonatology. 2013;103(4):252–258.

182. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anest Anal. 1953;32(4):260–267.

183. Apgar V, Holaday D, James L, Weisbrot I, Berrien C. Evaluation of the newborn infant; second report. J Am Med Assoc. 1958;168(15):1985–1988.

184. American Academy of Pediatrics committee on fetus and newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists committee on obstetric practice. The Apgar Score. Pediatrics. 2015 Oct;136(4):819-822.

185. Jain L, Ferre C, Vidyasagar D, Nath S, Sheftel D. Cardiopulmonary resuscitation of apparently stillborn infants: survival and long-term outcome. J Pediatr. 1991;118(5):778–782.

186. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, Jacobs S, Perlman J. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(2):F102–F105.

187. Rüdiger M, Wauer R, Schmidt K, Küster H. The Apgar score. Pediatrics. 2006;118(3):1314-1315.

188. Catlin E, Carpenter M, Brann B, Mayfield S, Shaul P, Goldstein M, i sur. The Apgar score revisited: influence of gestational age. J Pediatr. 1986;109(5):865–868.

189. Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, i sur. The Apgar score and its components in the preterm infant. Pediatrics. 1998;101(1):77–81

190. Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. Clin Epidemiol. 2009;1:45–53

191. Li F, Wu T, Lei X, Zhang H, Mao M, Zhang J. The Apgar score and infant mortality. PLoS One. 2013;8(7):e69072

192. Freeman J, Nelson K. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. Pediatrics. 1988;82(2):240–249

193. Dorling J, Field D, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(1):F11-F16.

194. Garg B, Sharma D, Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(10):1373-1380.

195. Altman D, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? Stat Med 2000;19(4):453–473.

196. van Erkel A, Pattynama P. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology. Eur J Radiol 1998;27(2):88–94.

197. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. Lancet 1993;342(8865):193-198.

198. Mohkam M, Afjeii A, Payandeh P, Zadkarami M, Kazemian M, Fakhraii H, i sur. A comparison of CRIB, CRIB II, SNAP, SNAPII and SNAP-PE scores for prediction of mortality in critically ill neonates. Med J Islam Repub Iran. 2011;24(4):193-199.

199. Chang M. Optimal oxygen saturation in premature infants. Korean J Pediatr. 2011;54(9):359–362.

200. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. Lancet 2003;361(9371):1789-1791.

201. Lyu Y, Shah P, Ye X, Warre R, Piedboeuf B, Deshpandey A, i sur. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks'gestation. JAMA Pediatr. 2015;169(4):e150277.

202. Miller S, Lee H, Gould J. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. J Perinatol. 2011;31(S1): S49-S56.

203. Richardson D, Gray J, McCormick M, Workman K, Goldmann D. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. Pediatrics. 1993;91(3):617–623.

204. Richardson D, Phibbs C, Gray J, McCormick M, Workman-Daniels K, Goldmann D. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. Pediatrics. 1993;91(5): 969–975.

205. Sankar M, Gupta N, Jain K, Agarwal R, Paul V. Efficacy and safety of surfactant replacement therapy for preterm neonates with respiratory distress syndrome in low- and middle-income countries: a systematic review. J Perinatol. 2016;36(S1):S36-S48.

206. Gonzalez R, Gilleskie D. Infant Mortality Rate as a Measure of a Country's Health: A Robust Method to Improve Reliability and Comparability. Demography. 2017;54(2):701–720.

207. Filipović-Grčić, B. (2003) Utjecaj postojeće regionalizacije zdravstvene zaštite novorodenčadi na pomor novorodenčadi vrlo niske porodne težine u dvogodišnjem razdoblju (1998-1999.) u Republici Hrvatskoj. Doktorska disertacija: Medicinski Fakultet Zagreb

208. Chung S, Bae C. Improvement in the Survival Rates of Very Low Birth Weight Infants after the Establishment of the Korean Neonatal Network: Comparison between the 2000s and 2010s. J Korean Med Sci. 2017;32(8):1228-1234.

209. Shah P, Lui K, Reichman B, Norman M, Kasuda S, Lehtonen L, i sur. The International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of neonates: evolution, progress and opportunities. Transl Pediatr. 2019;8(3):170–181.

210. Mohangoo A, Buitendijk S, Szamotulska K, Chalmers J, Irgens L, Bolumar F, i sur. Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: results from the Euro-Peristat project. PLoS One. 2011;6(11):e24727.

211. Northway W, Rosan R, Porter D. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967;276(7):357-368.

212. Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723-1729.

213. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med. 2007;357(19):1946-1955.

214. Bhandari V. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. Pediatrics. 2006;117(6):1901–1906.

215. Birenbaum H, Dentry A, Cirelli J, Helou S, Pane M, Starr K, i sur. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. Pediatrics. 2009;123(1):44–50.

216. Kollée L, Cuttini M, Delmas D, Papiernik E, den Ouden A, Agostino R, i sur. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. BJOG. 2009;116(11):1481-1491.

217. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological Characteristics and Resource Use in Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia: 1993–2006. Pediatrics. 2010;126(2):291–297.

218. Shahzad T, Radajewski S, Chao C, Bellusci S, Ehrhardt H. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. Mol Cell Pediatr. 2016;3(1).

219. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman M, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. Respir Med. 2017;132:170–177.

220. Guyer B, Hoyert D, Martin J, Ventura S, MacDorman M, Strobino D. Annual summary of vital statistics--1998. Pediatrics. 1999;104(6):1229-1246.

221. Philip A, Allan W, Tito A, Wheeler L. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. Pediatrics 1989;84(5):797–801.

222. Jain N, Kruse L, Demissie K, Khandelwal M. Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22(6):491–500.

223. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff A, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. Pediatrics 2005;115(4):997–1003.

224. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr Res. 2010;67(1):1-8.

225. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. Semin Neonatol 2001;6(2):135–146.

226. Murphy B. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87(1):37F-41.

227. Pinto-Martin J, Whitaker A, Feldman J, Van Rossem R, Paneth N. Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6, and 9 years. Dev Med Child Neurol 1999;41(12):826–833.

228. Vohr B, Allan W, Westerveld M, Schneider K, Katz KH, Makuch R, i sur. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics 2003;111(4):e340–e346.

229. Antoniuk S, da Silva R. Periventricular and intraventricular hemorrhage in the premature infants. Rev Neurol 2000;31(3):238–243.

230. Kenny J, Garcia-Prats J, Hilliard J, Corbet A, Rudolph A. Hypercarbia at birth: a possible role in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage. Pediatrics 1978;62(4):465–467.

231. DiSalvo D. The correlation between placental pathology and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Pediatr Res. 1998;43(1):15-19.

232. Volpe J. Intraventricular hemorrhage in the premature infant—current concepts. Ann Neurol. 1989;25(1):3-11.

233. Petrinović-Dorešić, Jelena (2011) Retinopatija nedonoščadi – pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Zagreb

234. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller P. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J AAPOS. 2012;16(6):501-507.

235. Shah P, Prabhu V, Karandikar S, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. World J Clin Pediatr. 2016;5(1):35–46.

236. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Hum Dev. 2008;84(2):77-82.

237. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, i sur. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low moderate and high levels of development: implications for screening programs. Pediatrics 2005;115(5):e518–e525.

238. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo W, Finer N, Walsh M, Rich W, Gantz M, i sur. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;362(21):1959-1969.

239. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson B, Tarnow-Mordi W, Darlow B, i sur. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med. 2013 May 30;368(22):2094-2104.

240. Schmidt B, Whyte R, Asztalos E, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, i sur. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(20):2111-2120.

241. Saugstad O, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Neonatology. 2014;105(1):55-63.

242. Manley B, Kuschel C, Elder J, Doyle L, Davis P. Higher Rates of Retinopathy of Prematurity after Increasing Oxygen Saturation Targets for Very Preterm Infants: Experience in a Single Center. J Pediatr. 2016;168:242-244.

243. Dražančić A, Benjak V, Blašković-Kokeza J, Čuržik D, Bucat M, Filipović-Grčić B, i sur. Plan i program perinatalne zaštite u Hrvatskoj. Gynaecol Perinatol 2008;17(2):101–116

244. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978;92(4):529-534.

245. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-999.

246. Zile I, Ebela I, Rumba Rozenfelde I, Risk factors associated with neonatal deaths among very low birth weight infants in Latvia. Curr Pediatr Res 2017;21(1):64-68.

247. Jeschke E, Biermann A, Günster C, Böhler T, Heller G, Hummler H, i sur. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008–2012: A Report Based on Administrative Data. Frontiers in Pediatrics. 2016;4.

248. Mohamed M, Nada A, Aly H. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. Pediatrics. 2010;126(2):e360-e366.

249. Shim J, Jin H, Bae C. Changes in Survival Rate for Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Comparison with Other Countries. J Korean Med Sci. 2015;30(S1):S25-S34.

250. Bae Y, Bae C. The Changes in the Mortality Rates of Low Birth Weight Infant and Very Low Birth Weight Infant in Korea over the Past 40 Years. J Korean Med Sci. 2004;19(1):27.

251. Bae C. The history of neonatology in Korea. J Korean Med Sci. 2016;59(7):490.

252. Choi J. Milestones of the History of Neonatal Intensive Care in Korea. Neonatal Med. 2013;20(3):236.

253. Numerato D, Fattore G, Tediosi F, Zanini R, Peltola M, Banks H, i sur. Mortality and Length of Stay of Very Low Birth Weight and Very Preterm Infants: A EuroHOPE Study. PLoS One. 2015;10(6):e0131685.

254. Landry J, Chan T, Lands L, Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. Can Respir J. 2011:18(5):265-70.

255. Gray P, O'Callaghan M, Rogers Y. Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. J Paediatr Child Health. 2004;40(3):114-120.

256. Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, Zozaya C, Avila A, López-Ortego P, i sur. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. Eur J Pediatr. 2017;176(12):1587-1593.

257. Jo H, Cho K, Cho S, Song E, Kim B. Recent Changes in the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. J Korean Med Sci. 2015;30(Suppl 1):S81-S87.

258. Jobe A. What is BPD in 2012 and what will BPD become? Early Hum Dev. 2012;88:S27-28.

259. Tita A, Andrews W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010;37(2):339–354.

260. Higgins R, Jobe A, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi R, Hartert T i sur. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. J Pediatr. 2018;197:300-308.

261. Medley N, Vogel J, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):CD012505.

262. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert I, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation. J Pediatr. 2008;152(5):648-654.

263. Radic J, Vincer M, McNeely P. Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. J Neurosurg Pediatr 2015;15(6):573-579.

264. Batton D, DeWitte D, Boal D, Nardis E, Maisels M. Incidence and severity of intraventricular hemorrhage: 1981-1984. Am J Perinatol 1986;3(04):353-356.

265. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. J Neurosurg Pediatr 2012;9(3):242-258.

266. Murphy B, Inder T, Rooks V, Taylor G, Anderson N, Mogridge N, i sur. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87(1):F37-41.

267. Kaiser J, Gauss C, Pont M, Williams D. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. J Perinatol. 2006;26(5):279-85.

268. Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants.Pediatr Res. 2005;58:931–935.

269. Zayek M, Alrifai W, Whitehurst R Jr, Kua K, Martino A, Eyal F. Acidemia versus hypercapnia and risk for severe intraventricular hemorrhage. Am J Perinatol. 2014;31(4):345-52.

270. Hellström A, Smith L, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet. 2013;382(9902):1445-1457.

271. Austeng D, Kallen K, Ewald U, Wallin A, Holmstrom G. Treatment for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden. Br J Ophthalmol. 2009;94(9):1136-1139.

272. Markestad T, Kaaresen P, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, i sur. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. Pediatrics 2005;115(5):1289–1298.

273. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H, EpiBel Study group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. Br J Ophthalmol 2004;88(2):239–242.

274. Hwang J, Lee E, Kim E. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. J Korean Med Sci. 2015;30((Suppl 1):S88.

275. Schaffer D, Palmer E, Plotsky D, Metz H, Flynn J, Tung B, i sur. Prognostic Factors in the Natural Course of Retinopathy of Prematurity. Ophthalmology. 1993;100(2):230-237.

276. Hong H, Lee H, Ko J, Park J, Park J, Choi C, i sur. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. J Neuroinflammation. 2014;11(1):87.

277. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. Neonatology. 2014;105(3):189–99.

278. Kim S, Port A, Swan R, Campbell J, Chan R, Chiang M. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. Surv Ophthalmol. 2018;63(5):618-637.

279. Hellstrom A, Hard A, Engstrom E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, i sur. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. Pediatrics. 2009;123(4):e638-e645.

280. Bührer C, Metze B, Obladen M. CRIB, CRIB-II, birth weight or gestational age to assess mortality risk in very low birth weight infants? Acta Paediatr. 2008;97(7):899-903.

281. Manktelow B, Draper E, Field D. Predicting neonatal mortality among very preterm infants: a comparison of three versions of the CRIB score. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010;95(1):F9-F13.

282. Semama D, Truffert P, Pauchard J, Liska A, Matis J, Romeo B, i sur. CRIB: Clinical Risk Index for Bronchopulmonary Dysplasia? Pediatr Crit Care Med. 2001;2(1):1.

283. Martinez A, Taeusch H, Yu V, Tan K, Yeung C, Lu J, i sur. Variation in mortality and intraventricular haemorrhage in occupants of Pacific Rim nurseries. J Paediatr Child Health. 2002;38(3):235-240.

284. Rivas Ruiz R, Guzmán Cabañas J, Párraga Quiles M, Ruiz González M, Huertas Muñoz M, Alvarez Marcos R, i sur. Utility of the clinical risk index for babies (CRIB) as a

predictor of hospital death and intraventricular hemorrhage in very low birth weight and extremely low birth weight neonates. An Pediatr (Barc). 2007;66(2):140-145.

285. Coscia A, Prandi G, Borgione S, Leone A, Nicocia M, Mombrò M, i sur. CRIB score: mortality, morbidity, and long-term neurologic development. Acta Biomed Ateneo Parmense. 2000;71(Suppl 1):637-640.

286. Yang M, Donovan E, Wagge J. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2006;10(3):253-261.

11. Životopis

Osobni podaci:

Ime i prezime: Darjan Kardum

Adresa: Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivu medicine, KBC Osijek
J. Huttlera 4, 31 000 Osijek
Tel: +385 31 512 288

e-mail: darjankardum@gmail.com

Datum rođenja: 20. 02. 1983.

Obrazovanje:

1997. – 2001. I. gimnazija Osijek

2001. – 2007. Medicinski fakultet Osijek

2010. – danas: Poslijediplomski doktorski studij "Biomedicina i zdravstvo", Medicinski fakultet Osijek

Zaposlenje:

2007. – 2008. Klinički bolnički centar Osijek, pripravnički staž

2008. – 2012. Klinički bolnički centar Osijek, specijalizant pedijatrije

2012. - 2016. Klinički bolnički centar Osijek, pedijatar, odjelni liječnik, Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, Klinika za pedijatriju

2014. – danas: Medicinski fakultet Osijek, asistent na Katedri za pedijatriju

2016. – danas: Klinički bolnički centar Osijek, pedijatar, neonatolog, Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, Klinika za pedijatriju

Znanstvena i stručna djelatnost:

Objavljeni znanstveni radovi:

1. Kardum D, Filipović Grčić B, Muller A, Dessardo S; Outcomes of very low birth weight infants born by vaginal delivery versus cesarean section; Signa Vitae 2018; 14(2): 46 - 50 doi: 10.22514/SV142.102018.7
2. Kardum D, Filipović-Grčić B, Müller A, Dessardo S. Survival until Discharge of Very-Low-Birth-Weight Infants in Two Croatian Perinatal Care Regions: A Retrospective Cohort Study of Time and Cause of Death. Acta Clinica Croatica. 2019;58.(3.):446-454. https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.07
3. Kardum D, Filipović Grčić B, Müller A, Dessardo S. Incidence and risk factors for moderate and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in

two Croatian perinatal regions – a retrospective cohort study. J Pediatr Neonat Individual Med. 2019;8(1):e080129. doi: 10.7363/080129.

4. Kardum D, Filipović Grčić B, Muller A, Lončarević D. "Impact of Delivery Room Resuscitation Efforts on Admission Temperatures in Infants Born < 32 Weeks Gestation." Southeastern European Medical Journal, 2.1 (2018): 29-35. Web. 3 Jan. 2019
5. Filipović Grčić. B, Kardum D; Kronični zdravstveni problemi nedonoščadi; Gynaecol Perinatol 2018; 27(Suppl. 2):S21-S25
6. Fatović-Ferenčić S, Kardum D, Kardum Ž. Pablo Picasso's sfumato. Arh Hig Rada Toksikol. 2016Mar.29;67(1).

Sažeci kongresnih priopćenja objavljenih u časopisima koji se indeksiraju u drugim međunarodnim indeksnim publikacijama:

1. S. Dorner, D. Kardum, I. Malcic, V. Benjak, M. Gverieri, Z. Kardum; A newborn with high-output cardiac failure due to a large vein of Galen malformation, Cardiovascular Journal of Africa: Vol 24 No 1 (February 2013)
2. M. Sipl, D. Kardum, N. Sarlić; Enteroviral Etiology Of Early And Late "Sepsis-Like" Syndrome In Three Neonates, Signa Vitae, volume 10 supplement 1
3. M. Sipl, M. Stimac, D. Kardum; Minimally Invasive Surfactant Therapy – A Single Center Experience; Signa Vitae, volume 10 supplement 1
4. D. Kardum, M. Sipl, M. Stimac; A Stepwise Lung Recruitment Manoeuvre In An Elbw Infant Following Nosocomial Pneumonia – A Case Report; Signa Vitae, volume 10 supplement 1
5. D. Kardum, G. Lukić, V. Milas, M. Sipl, H. Dobrić, Late preterm infant morbidity at University Hospital Osijek, Croatia, Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine; Vol 6, No 1 (2017)

Sažeci kongresnih priopćenja objavljenih u zbornicima skupova:

1. D. Kardum, N. Aberle, J. Blašković Kokeza, V. Milas, M. Sipl, I. Vučemilović, Z. Kardum, I. Ivanković, N. Arambašić, M. Jović, M. Katić, V. Tomac, J. Sarka, V. Jurković, M. Josipović; Epidemiology of painful procedures in the NICU; Paediatria Croatica; 54 supplment, Zagreb: 2010. 119-119
2. N. Aberle, M. Katić, V. Tomac, J. Sarka, H. Babić, M. Josipović, I. Kiš, N. Arambašić, M. Jović, I. Ivanković, D. Kardum, V. Jurković, Detection of arterial

hypertension in seven years old children in the town Osijek; Paediatria Croatica; 54, supplement, 2010. 70-70

3. M. Glasnović, Ž. Kardum, D. Kardum, A. Včev, I. Bošnjak, D. Đanić, M. Biljan, Wegener granulomatosis - a case report, First Croatian Congress of Allergology and Clinical Immunology with International Participation, Abstracts Book, May 2009, Zagreb, Hrvatska
4. M. Sipl, D. Divkovic, S. Puseljic, M. Stimac, V. Milas, H. Dobric, D. Kardum, T. Rotim, Subcutaneous adiponecrosis in a newborn, Gynaecol Perinatol Vol 22, Suppl. 1, pp 1-120, Zagreb, October 2013
5. M. Stimac, V. Milas, M. Sipl, S. Puseljic, H. Dobric, D. Kardum, G. Lukic, K. Krizanovic, Short term outcome in newborns with MAS who recieved surfactant, Gynaecol Perinatol Vol 22, Suppl. 1, pp 1-120, Zagreb, October 2013
6. Miller, M. Rubin, R. Becarevic, D. Divkovic, S. Tamer, V. Milas, M. Sipl, H. Dobric, D. Kardum, S. Puseljic, I. Berecki, G. Lukic, M. Stimac, Gastroschisis – prenatal workup and postnatal care in University Hospital Osijek, Gynaecol Perinatol Vol 22, Suppl. 1, pp 1-120, Zagreb, October 2013
7. D. Kardum, M. Damašek, V.Milas; G. Lukić; M. Sipl, H. Dobrić; Down syndrome and problems characteristic for the neonatal period; Paediatria Croatica; Vol. 60 Suppl 3 2016

12. Prilozi

Prilog 1. Obrazac za prikupljanje podataka

Prilog 2. Izračun CRIB zbroja

Prilog 1. Obrazac za prikupljanje podataka

Broj	Obilježje	Vrijednost obilježja
1.	Inicijali	
2.	Redni broj	0 – 999
3.	Datum rođenja	2014. – 2018.
4.	Ustanova poroda i inicijalnog zbrinjavanja	Mjesto
5.	Premještaj (gdje)	ustanova
6.	Dob premještaja (dan života)	0 – 999
7.	Spol	1 žensko, 0 muško
8.	Rodna masa	0 – 1499
9.	Tjedni trudnoće	22 – 42
10.	Otpust kući	1 da, 0 smrt do otpusta iz bolnice, 2 premještaj u drugu ustanovu
11.	Trajanje hospitalizacije	0 – 999
12.	Začeće	1 spontano, 2 metode potpomognute oplodnje
13.	Način poroda	1 spontano, 0 carski rez
14.	Višeplodna trudnoća	1 da, 0 ne
15.	Korioamnionitis	1 da, PhD posteljice, 2 da, klinički, 3, ne
16.	Komplikacije u trudnoći	0 ne, 1 hipertenzija majke, 2 hipertenzija sa edemima, 3 hipertenzija sa edemima i proteinurijom, 4 preeklampsija
17.	Prenatalna primjena kortikosteroida	0 ne, 1 nepotpuna, 2 potpuna
18.	Apgar zbroj u prvoj minuti	0 – 10
19.	Apgar zbroj u 5 minuti	0 – 10
20.	Mjere poduzete u rađaonici	0 bez poduzetih mjera, 1 ventilacija T nastavkom, 2 ventilacija ambu balonom, 3 primjena CPAP-a, 4 endotrahealna intubacija, 5 vanjska masaža srca, 6 primjena adrenalina, 7 primjena bolusa tekućine, 8 primjena bikarbonata
21.	Primjena kisika u rađaonici	0 ne, 1 21% - 40%, 2 više od 40%
22.	Kongenitalne malformacije	0 ne, 1 nisu životno ugrožavajuće, 2 životno ugrožavajuće 3 nespojive sa životom
23.	Prijem u NICU	0 smrt u rađaonici, 1 da, 2 comfort care
24.	CRIB minimalna odgovarajuća	0 - < 0.40, 2 – 0.41-0.60, 3 – 0.61-0.90, 4 – 0.91-1.00

	koncentracija kisika u udahnutom zraku	
25.	CRIB maksimalna odgovarajuća koncentracija kisika u udahnutom zraku	0 - < 0.40, 1 – 0.41-0.80, 3 – 0.81-0.90, 5 – 0.91-1.00
26.	Stupanj BPD-a	1 nema, 2 blaga, 3 umjerena, 4 teška
27.	CRIB zbroj	vrijednost
28.	Temperatura kod prijema	31.0 C – 40 C
29.	pH kod prijema	6.8 – 7.50
30.	Najmanji BE tijekom prvih 12 sati	vrijednost
31.	Primjena surfaktanta	0 ne, 1 da
32.	Vrijeme primjene po porodu (sat i minuta)	
33.	Broj doza	0 - 9
34.	Konvencionalna mehanička ventilacija	1 da, 0 ne
35.	Trajanje konvencionalne mehaničke ventilacije (dani)	0 – 999
36.	CPAP	1 da, 0 ne
37.	Trajanje primjene CPAP-a (dani)	0 – 999
38.	HFOV	0 ne, 1 da
39.	Trajanje HFOV (dani)	
40.	NIPPV	0 ne, 1 da
41.	Trajanje NIPPV (dani)	0 – 999
42.	Ukupno trajanje oksigenoterapije (dani)	0 – 999
43.	Hiposulfaktoza	0 ne, 1 da
44.	Pnemotoraks	0 ne, 1 da
45.	Hemodinamski značajan PDA	0 ne, 1 da
46.	Liječenje PDA	0 ne, 1 iburofen, 2 indometacin, 3 paracetamol, 4 kirurška ligacija
47.	Plućna hipertenzija	0 ne, 1 da
48.	Nekrotizirajući enterokolitis	0 ne, 1 da
49.	Maksimalni stupanj nekrotizirajućeg enterokolitisa tijekom hospitalizacije	1 prvi stupanj, 2 drugi stupanj, 3 treći stupanj, 4 četvrti stupanj
50.	Kirurško liječenje	1 da, 0 ne
51.	Sepsa tijekom hospitalizacije	0 ne, 1 rana, 2 kasna
52.	Uzročnik sepse	
53.	Retinopatija prematuriteta	0 ne, 1 da
54.	Maksimalni stupanj ROP-a tijekom hospitalizacije	0 nema ROP-a, 1 ROP I. stupanj, 2 ROP II. stupanj; 3 ROP III stupanj, 4 ROP IV stupanj, 5 ROP V stupanj

55.	Intervencije kod ROP-a	0 bez intervencije, 1 intravitrealna primjena bevacizumaba, 2 laserska fotokoagulacija
56.	Dob trudnoće prilikom intervencije kod ROP-a (tjedni trudnoće)	22 – 45
57.	Ovisnost o kisiku u dobi trudnoće ≥ 36 tjedana	0 ne, 1 da
58.	Primjena sistemskih steroida u liječenju bronhopulmonalne displazije	0 ne, 1 da
59.	Bubrežna funkcija tijekom hospitalizacije	0 uredna, 1 poremećena
60.	Maksimalna vrijednost kreatinina tijekom hospitalizacije	0 – 9999
61.	Maksimalni stupanj oštećenja bubrega tijekom hospitalizacije (maksimalni nRIFLE zbroj)	0 nema oštećenje, 1 rizik, 2 ozljeda, 3 zatajenje
62.	Težina kod otpusta (g)	0 - 9999
63.	Početak enteralnog hranjenja (dani)	0 – 999
64.	Težina u 7. danu života (g)	0 – 9999
65.	Težina u 14. danu života (g)	0 – 9999
66.	Težina u 21. danu života (g)	0 – 9999
67.	Težina u 28. danu života (g)	0 – 9999
68.	Puni enteralni unos (dani)	0 – 999
69.	Patološki nalaz UZV/CT/MR mozga tijekom hospitalizacije	0 ne, 1 da
70.	Vrsta oštećenja	0 nema, 1 intrakranijsko krvarenje ≥ III stupnja, 2 intrakranijsko krvarenje IV stupnja, 3 PVE iznad 7 dana života, 2 cPVL II stupnja, 3 cPVL III stupnja, 4 cPVL IV stupnja
71.	Hipertenzivni hidrocefalus	0 ne, 1 da
72.	Intervencija kod hipertenzivnog hidrocefalusa	0 bez intervencije, 1 vanjska drenaža, 2 VP drenaža, 3 VA drenaža

Prilog 2. Izračun CRIB zbroja

Obilježje	**broj bodova**
Rodna težina (g)	
> 1350	0
851 – 1350	1
701 – 850	4
< 700	7
Dob trudnoće (navršeni tjedni)	
> 24	0
< 24	1
*Prirođene malformacije**	
Nema	0
Nisu životno ugrožavajuće	1
Jesu životno ugrožavajuće	3
Najveći manjak baza u prvih 12 sati života (mmol/L)	
> - 7.0	0
- 7.0 do – 9.9	1
- 10.0 do – 14.9	2
< - 15.0	3
Najmanji odgovarajući FiO2 u prvih 12 sati života	
< 0.40	0
0.41 – 0.60	2
0.61 – 0.90	3
0.91 – 1.00	4
Najveći odgovarajući FiO2 u prvih 12 sati života	
< 0.40	0
0.41 – 0.80	1
0.81 – 0.90	3
0.91 – 1.00	5

**isključuju se one koje su neizbježno smrtonosne, odnosno težina bolesti takvih bolesnika se ne može bodovati, pa su oni iskljuceni iz analiza*